Zur Bedeutung der Verteilungsfunktion der Freisetzungszeiten für die Galenik

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Dieter Voegele
aus
Friedberg/Bayern

Düsseldorf 1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0061

ZUR BEDEUTUNG DER VERTEILUNGSFUNKTION DER FREISETZUNGSZEITEN FUR DIE GALENIK

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt

von

D I E T E R V O E G E L E

aus Friedberg / Bayern

Düsseldorf 1985

1.Berichterstatter: Professor Dr. B.C. Lippold

2.Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H.J. Trampisch

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1985

Die vorliegende Arbeit wurde im galenischen Laboratorium der Pharmaforschung Cassella in Frankfurt/Main durchgeführt.

Herrn Professor Dr. B.C. Lippold, unter dessen Leitung die Arbeit entstand, danke ich herzlich für die ausführlichen und fruchtbaren Diskussionen, ebenso Herrn Priv.Doz. H.J. Trampisch und Herrn Professor Dr.H. Klinger.

Mein herzlicher Dank gilt ebenfalls Herrn Professor Dr. H.M. von Hattingberg, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Gießen, und Herrn Dr. D. Brockmeier, Klinische Forschung der Hoechst AG, Frankfurt, für viele anregende Diskussionen.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Firmen Cassella AG/Frankfurt und Cassella-Riedel-Pharma GmbH/Frankfurt für die Unterstützung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A)	**EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG**	1
B)	**GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN ZUR WIRKSTOFFFREISETZUNG**	5
1.	**Einführende Anmerkungen**.....	5
2.	**Charakterisierung der Wirkstofffreisetzung mit Hilfe der Schätzung der Verteilungsfunktion und der Momente der Freisetzungszeiten**	6
2.1	Dichtefunktion, Verteilungsfunktion, Mittelwert und Varianz der Freisetzungszeiten	6
2.2	Auflösekurve und Schätzung von Momenten der Verteilungsfunktion der Freisetzungszeiten .	8
2.2.1	Mittelwert der Auflösezeiten	9
2.2.2	Varianz der Auflösezeiten	11
3.	**Prüfung auf Äquivalenz mit Hilfe der Methode der Momente**	14
3.1	Numerische Lösung	15
3.2	Graphische Lösung	17
4.	**Reparametrisierung von Auflöseprofilen mit Hilfe der Momente der Freisetzungszeiten** ...	21
4.1	Mittelwert der Auflösezeiten.....	21
4.2	Mittelwert und Varianz der Auflösezeiten ..	26
5.	**Zuordnung von Zeitgesetzen mit Hilfe der relativen Dispersion**	34

Seite

6. **Herleitung von Zusammenhängen, Rechenprogramme und Tabellen** 39

6.1 **Tafel I:** Varianz der Auflösezeiten und Berechnungsmöglichkeiten 39

6.2 **Tafel II:** Berechnung der Varianz der Auflösezeiten aus M_o, MT und $\widehat{m}_2$ 41

6.3 **Tafel III:** BASIC Statements zur Berechnung des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten 42

6.4 **Tafel IV:** BASIC Statements zur Durchführung des LEVY-Plots 43

6. 5 **Tafel V:** Herleitung der Linearisierung der Weibull-Funktion 44

6.6 **Tafel VI:** BASIC Statements zur Parametrisierung von Auflösekurven mit Hilfe der Weibull-Funktion 45

6.7 **Tafel VII:** Tabellierte Werte der Gamma-Funktion 46

6.8 **Tafel VIII:** Darstellung der Gamma-Funktion im Bereich $z>1$ und $z=4.4$ 47

6.9 **Tafel IX:** Tabellierung des Zusammenhanges von MT und VT, den Parametern ß und $t_{63.2\%}$ der Weibull-Funktion und Werten der Gamma-Funktion 48

Seite

C ERGEBNISSE DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN 49

I. Rekonstruktion von Auflöseprofilen mit Hilfe des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten 49

1. Freisetzung entsprechend Vorgang 0. Ordnung .. 50

2. Freisetzung entsprechend Vorgang 1. Ordnung .. 52

3. Freisetzung entsprechend Quadratwurzelgesetz . 54

4. Freisetzung entsprechend Kubikwurzelgesetz ... 55

5. Freisetzung entsprechend Weibull-Funktion 57

II. Auflöseverhalten und Formulierungsfaktoren ... 61

1. Mittlere Auflösezeit und Formulierungsfaktoren 62

1.1 Mittlere Auflösezeit und Zusammensetzung von Mikrokapseln (Diffusions-Pellets) 62

1.2 Experimentelle Überprüfung der Additivität von mittleren Auflösezeiten 64

1.3 Mittlere Auflösezeit und Zusammensetzung erodierbarer Einbettungs-Tabletten 66

1.4 Mittlere Auflösezeit und Zusammensetzung von Einbettungs-Mikrokugeln 67

Seite

2. **Auflöseprofil und Formulierungsfaktoren** 70

2.1 Auflöseprofile erodierbarer Einbettungs-Tabletten unterschiedlicher Zusammensetzung . 70

2.2 Auflöseprofile von Einbettungs-Mikrotabletten unterschiedlicher Zusammensetzung und Herstellung 72

2.3 Auflöseprofile von Mikrokapseln mit unterschiedlich dicken Überzügen 74

2.4 Stabilitätprüfung des Auflöseverhaltens erodierbarer Einbettungs-Tabletten 78

2.5 Stabilitätsprüfung des Auflöseverhaltens-von Mikrokapseln 79

III. Auflösebedingungen und Auflöseverhalten 83

1. **Unterschiedliche Auflösebedingungen bei e i n e m Auflöseapparat** 84

1.1 Unterschiedliche Auflösemedien 85

1.1.1 Sartorius®-Lösemodell mit und ohne pH-Gradient bei magensaftresistenten Hartgelatinekapseln 85

1.1.2 Sartorius-Lösemodell mit und ohne pH-Gradient bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten 88

Seite

1.2 Unterschiedliche Mechanik und Hydrodynamik 89

1.2.1 Tablettenzerfallstester mit unterschiedlichen Hubhöhen der Schwimmer bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten 89

1.2.2 Sartorius-Lösemodell mit und ohne Glaskugeln bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten 91

1.2.3 Rührblattmethode mit unterschiedlichen Umdrehungszahlen bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten und rasch zerfallenden Filmtabletten . 94

2.0 **Unterschiedliche Auflösemodelle** 101

2.1 Vergleich unterschiedlicher Auflösemodelle bei einer Serie von Zubereitungen 102

2.1.1 Sartorius-Lösemodell und Rührblatt-Methode bei Mikrokapseln 103

2.1.2 Rührblatt-Methode, Sartorius Lösemodell und Tablettenzerfallstester bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten 104

2.2 Vergleich unterschiedlicher Auflösemodelle mit Hilfe der Auflöseprofile einzelner Zubereitungen 107

2.2.1 Rührblatt-Methode, Tablettenzerfallstester und Sartorius-Lösemodell am Beispiel einer erodierbaren Einbettungs-Tablette ... 108

Seite

2.2.2 Durchflußzellenmethode und Rührblatt-Methode am Beispiel einer rasch löslichen Tablette 109

2.2.3 Durchflußzellen-Methoden, Sartorius-Lösemodell, Rührblatt-Methode und Drehkolben-Methode am Beispiel einer rasch zerfallenden Filmtablette 112

2.2.4 Durchflußzellen-Methode, Sartorius-Lösemodell, Rührblatt-Methode und Drehkolben-Methode am Beispiel einer niedrig dosierten erodierbaren Einbettungs-Tablette 117

2.2.5 Durchflußzellen-Methode, Sartorius-Lösemodell, Tablettenzerfallstester und Rührblatt-Methode am Beispiel einer hoch dosierten erodierbaren Einbettungs-Tablette 121

D) DISKUSSION 129

E) EXPERIMENTELLER TEIL 139

1. **Eigenschaften der verwendeten Arzneistoffe** 139

1.1 Bezeichnungen, Formeln, Molekulargewichte.. 139

1.2 Spektralphotometrische Bestimmungsmethoden. 141

1.3 Löslichkeiten im Sauren und Neutralen..... 142

Seite

2.0 **Zusammensetzung und Herstellung der verwendeten Arzneiformen** 143

2.1 Erodierbare Einbettungs-Tabletten (Carbocromen) 143

2.2 Mikrokapseln (Molsidomin) 144

2.3 Einbettungs-Mikrokugeln (Molsidomin) 145

2.4 Einbettungs-Mikrotabletten (Molsidomin) ... 146

2.5 Erodierbare Einbettungs-Tabletten (Molsidomin), Corvaton®-retard-Tabletten .. 146

2.6 Rasch lösliche Tabletten (Molsidomin), Corvaton®-forte-Tabletten 147

2.7 Rasch zerfallende Filmtabletten (Pirlindol), Euthym®-Filmtabletten 147

2.8 Erodierbare Einbettungs-Tabletten (Theophyllin), Solosin®-retard-Filmtabletten 147

2.9 Magensaftresistente Hartgelatinekapseln (Troxerutin) 147

Seite

3.0 **Eigenschaften der verwendeten Arzneiformen** . 148

3.1 Gewichtseinheitlichkeit der Formlinge 148

3.2 Gleichmäßigkeit des Wirkstoffgehaltes 149

3.3 Bestimmung der Menge an Filmtrockensubstanz bei den Mikrokapseln (Molsidomin) 150

3.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen ... 150

4.0 **Wirkstofffreisetzung bei den untersuchten Arzneiformen** 151

4.1-4.3 Freisetzung von Carbocromen aus Einbettungs-Tabletten 153

4.4 Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrokugeln 157

4.5 Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrotabletten 158

4.6-4.9 Freisetzung von Molsidomin aus Mikrokapseln 158

4.10 Freisetzung von Molsidomin aus rasch löslichen Tabletten 163

4.11-4.12 Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Tabletten 164

4.13 Freisetzung von Pirlindol aus rasch zerfallenden Filmtabletten 167

4.14 Freisetzung von Theophyllin aus Einbettungs-Tabletten 169

4.15 Freisetzung von Troxerutin aus magensaftresistenten Hartgelatinekapseln ... 172

F) ZUSAMMENFASSUNG 173

G) LITERATURVERZEICHNIS 176

H) ZUSAMMENSTELLUNG VERWENDETER ABKÜRZUNGEN 185

A U S G A N G S S I T U A T I O N

"WAS VOR EIN PAAR JAHREN NOCH EINE SIMPLE TABLETTE WAR, IST HEUTE EIN SORGSAM KONSTRUIERTES GEBILDE.....

*PHYSIKALISCH-CHEMISCHE, VOR ALLEM REAKTIONSKINETISCHE FRAGESTELLUNGEN DOMINIEREN HIER, UND WIR WERDEN AUF DIESEM GEBIET ALS APOTHEKER ERST EIN RUHIGES GEWISSEN HABEN, WENN WIR FÜR DIE ABSORPTION AUS ALLEN ARZNEIFORMEN IN-VITRO-MODELLE GEFUNDEN HABEN, DIE WIR **IN VIVO EICHEN** KONNEN."*

PAUL REISEN

(aus der Ansprache zum JahreskongreB der
Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV),
"Biopharmazeutische Aspekte in der pharmazeutischen
Verfahrtenstechnik", Mainz 1970,
Deutsche Apotheker Zeitung, 110, 509 (1970))

A) EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG

Die Biopharmazie hat sich zum Ziel gesetzt, zur Optimierung von Arzneimitteln beizutragen. Ein wesentliches Hilfsmittel dabei ist die Beurteilung der beobachteten Arzneistofffreisetzung aus der Darreichungsform.

Bisher erfolgte die Kennzeichnung des Auflöse-bzw. Freisetzungsgeschehens[1)] entweder durch pragmatische rechnerische Beschreibung der experimentellen Ergebnisse (z.B. mit Hilfe der Weibull-Funktion) oder durch Anpassung eines plausiblen physikalischen Modells (z.B. Vorgänge nullter bzw. erster Ordnung, Quadrat- bzw. Kubikwurzelgesetz).

Bei Auflösekurven, die derselben Modellvorstellung entsprechen, kann der zeitliche Verlauf des Auflösegeschehens auf Basis der Geschwindigkeitskonstanten verglichen werden. Ihre Änderung bedeutet entsprechend schnellere oder langsamere Auflösung unter Beibehaltung der grundlegenden Form der Auflösekurve, des Basisprofils (z.B. monoexponentieller Vorgang).

Probleme ergeben sich einmal bei solchen Auflöseverläufen, die sich entweder nicht oder nur durch mehrere Parameter charakterisieren lassen: Hier sind einfache Vergleiche mit anderen Kurven nur eingeschränkt möglich. Weiterhin sind derartige Parameter (z.B. die der Weibull-Funktion) nicht ohne weiteres mit den traditionellen pharmakokinetischen Konstanten - i.a. erster Ordnung - in geschlossener Form zu kombinieren.

In der Pharmakokinetik zeichnet sich allerdings in jüngerer Zeit eine Entwicklung ab, die wegführt von den oft allzu komplexen und in der Praxis kaum überprüfbaren Kompartimentensystemen (18,53,54).

[1)] Auflösung (Dissolution) und Freisetzung (Liberation) werden synonym verwendet.

Man gelangte so im Einklang mit der von DOST geprägten "Pharmakokinetik" (12-17) zu dem "Konzept der mittleren Verweildauern" (72,73).
Dabei werden zunächst nur drei globale Parameter zur Beschreibung des Verhaltens des Wirkstoffes im betrachteten System (SYS) benötigt (74):
Die totale Clearance Cl_{tot} (Volumen/Zeit) und die mittlere Verweildauer MT_{sys} (Zeit) ergeben ein fiktives Verteilungsvolumen V_{sys} (Volumen) entsprechend dem Zusammenhang:

$$V_{sys} = Cl_{tot} \cdot MT_{sys} \quad \text{(Volumen)} \quad \text{(Gl.1)}$$

Dosisproportionale und zeitinvariante Elimination (Cl_{tot} = konstant) und Absorption vorausgesetzt, sind die globalen Parameter mittlere Verweildauer und fiktives Verteilungsvolumen in einer Kette von Teilsystemen (Komponenten) von additiver Natur (76):

$$MT_{sys} = MT_{diss\text{-}vivo} + MT_{abs} + MT_{vss} \quad \text{(Zeit)} \quad \text{(Gl.2)}$$

$MT_{diss\text{-}vivo}$ = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs in der Arzneiform, **mittlere Auflösezeit**

MT_{abs} = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt, **mittlere Absorptionszeit**

MT_{vss} = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs im Organismus nach Bolusinjektion, **mean body residence time** (MBRT) (50)

Der Arzneizubereitung, dem Magen-Darmtrakt sowie dem Organismus werden dabei rechnerisch fiktive Verteilungsvolumina $V_{diss-vivo}$, V_{abs} bzw. V_{ss} zugeordnet.

$$V_{sys} = V_{diss-vivo} + V_{abs} + V_{ss} \quad \text{(Volumen)} \quad \text{Gl.3)}$$

In der Praxis dient die Summe der mittleren Verweildauern in der Arzneiform und am Absorptionsort - die mittlere Invasionszeit (MT_{inv}) einer Substanz (72) - als Maß zur Bewertung der Geschwindigkeit der Bioverfügbarkeit (9).

$$MT_{inv} = MT_{diss-vivo} + MT_{abs} \quad \text{(Zeit)} \quad \text{(Gl.4)}$$

Dementsprechend ist die mittlere Verweildauer einer Substanz im Gesamtsystem (MT_{sys}) nach peroraler Gabe einer festen Arzneizubereitung (21,60,61,75), wie auch die mittlere Auflösezeit im Magen-Darmtrakt $MT_{diss-vivo}$ (44,46,64) eine Maßzahl, um die Wirkstofffreisetzung in vivo zu charakterisieren und gegebenenfalls mit In-vitro-Ergebnissen (mittlere Auflösezeit in vitro, $MT_{diss-vitro}$) in Beziehung zu setzen.

Die mittleren Verweildauern, also auch die mittleren Auflösezeiten (erstes Moment der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten), lassen zunächst allerdings keine Rückschlüsse über die Form der Auflösekurven zu.

Ziel der Arbeit ist es, theoretisch herzuleiten und experimentell zu bestätigen, daß Aussagen hinsichtlich der Profile von Auflösekurven mit Hilfe der Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten möglich sind und sich in der Praxis bewähren.

Dazu werden die kürzlich vorgestellten Methoden zur Charakterisierung von Auflöseergebnissen mit Hilfe der Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten herangezogen (2-5) und Möglichkeiten zur Parametrisierung von Auflösekurven mit Hilfe des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten abgeleitet. Experimentelle Ergebnisse sollen zeigen, daß sich die für eine Parametrisierung von Auflösekurven notwendigen Operationen mit Hilfe des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten vereinfachen lassen.

Die mit Hilfe der "Methode der Momente" (2-5) in der vorliegenden Arbeit ermittelten Aussagen zum Lösungs-bzw. Freisetzungsverhalten von Arzneiformen betreffen zum einen den Einfluß von Formulierungsfaktoren auf das Auflösegeschehen und zum anderen die Vergleichbarkeit von Auflösemodellen. Darüberhinaus lassen sie sich für In-vitro - / In-vivo-Korrelationen heranziehen (7,47,48,60, 61,64,68-70).

B) GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN ZUR WIRKSTOFFFREISETZUNG

1. Einführende Anmerkungen

Untersuchungen zum Auflöseverhalten der Wirkstoffe aus Arzneizubereitungen sind nützliche und notwendige Hilfsmittel bei der Entwicklung und Qualitätssicherung von Arzneimitteln (20,37,38,52).

Während der Entwicklungsphase von Arzneizubereitungen stehen Probleme der Steuerung des Auflöseverhaltens im Vordergrund, z.B. Fragen nach dem Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes, gezielte Auswahl von Hilfsstoffen und die Art und Weise der Herstellung der Arzneiform. Aufgrund von In-vitro-Auflöseversuchen wird eine geeignet erscheinende Variante einer Basisformulierung ausgewählt. Die daran anschließenden In-vivo-Versuche weisen aus, ob die Konzeption der Zubereitung und die mit speziellen Verfahren geprüften Freigabeeigenschaften der Arzneiform zum angestrebten Konzentrations-Zeitverlauf und zur optimalen Bioverfügbarkeit führen.

Für die Qualitätskontrolle von Handelspräparaten ist die In-vitro-Freisetzung eines Wirkstoffes aus der Arzneiform ein Verfahren zur Prüfung auf Reproduzierbarkeit in der Fertigung. Das Auflöseprofil gibt außerdem im Rahmen der Haltbarkeitsprüfung Auskunft über Veränderungen des Arzneimittels während der Lagerung.

2. Charakterisierung der Wirkstofffreisetzung mit Hilfe der Schätzung der Verteilungsfunktion und der Momente der Freisetzungszeiten

2.1 Dichtefunktion, Verteilungsfunktion, Mittelwert und Varianz der Freisetzungszeiten

Die Auflöseraten einer Substanz sind im oberen Teil der Abb.1 für die experimentell bedingten Zeitabschnitte fraktioniert dargestellt.
Sie geben an, mit welchen mittleren Geschwindigkeiten ($M_i/\Delta t_i$) die Substanz in den einzelnen (n) Zeitintervallen ($\Delta t_i = t_i - t_{i-1}$) in Lösung geht **(Ratenauflösekurve)**. Durch Aufsummieren der in den Zeitabschnitten in Lösung gegangenen Mengen ($M_i = (M_i/\Delta t_i)\cdot\Delta t_i$) erhält man die im unteren Bildteil dargestellte kumulative Auflösekurve **(Summenauflösekurve)**. Zum jeweiligen Zeitpunkt der Oberkanten der Treppenstufen ergibt sich diejenige Menge, die insgesamt früher in Lösung gegangen ist, als der entsprechende Abszissenwert der Zeit angibt. Die lineare Verbindung der Oberkanten approximiert das Auflöseverhalten innerhalb der einzelnen Zeitintervalle.

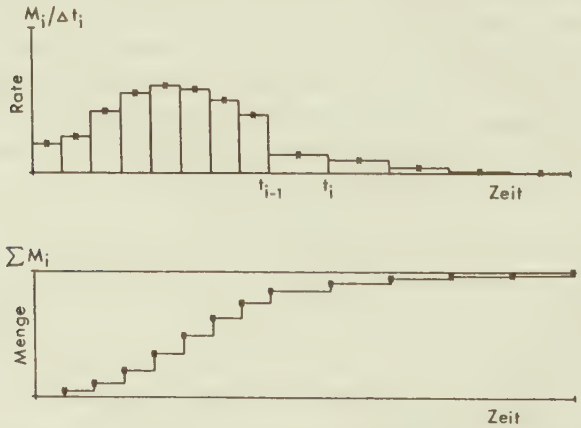


Abb.1: oben: $M_i/\Delta t_i$ = mittlere Lösungsgeschwindigkeit im i-ten Zeitintervall

unten: $\sum_1^n M_i$ = Menge kumulativ gelöst

Zur einheitlichen Darstellung experimenteller Daten werden die kumulativ in Lösung gehenden Substanzmengen durch die insgesamt in Lösung gehende Substanzmenge geteilt, d.h. **normiert** .
Dadurch stellt der Ordinatenwert jedes Meßpunktes den Anteil dar, für den die Freisetzungszeiten in jedem Falle kleiner als oder gleich groß sind wie der Abszissenwert der Zeit (t_i) angibt. Damit ist eine Häufigkeit ausgesprochen, die eine Schätzung der **Wahrscheinlichkeit** von Verweilzeiten der Wirksubstanz in der galenischen Zubereitung ist:

Eine **normierte Summenauflösekurve** ist die **Schätzung der Verteilungsfunktion** der Verweilzeiten der Wirkstoffmoleküle in der galenischen Zubereitung.
Eine **normierte Ratenauflösekurve** ist die **Schätzung der Dichtefunktion** (Wahrscheinlichkeitsfunktion, Wahrscheinlichkeitsdichte) der Verweilzeiten der Wirkstoffmoleküle in der galenischen Zubereitung.
In allen Fällen existiert nämlich für die experimentellen Daten eine theoretische Dichtefunktion f(t) bzw. Verteilungsfunktion F(t) für die Zufallsvariable Verweilzeit T, wobei gilt:

$$dF(t) / dt = f(t) \qquad \text{(GL.5a)}$$

Der Erwartungswert E(T), der Mittelwert (m_1) der Zufallsvariablen T, ergibt sich entweder über die Dichtefunktion oder über die Verteilungsfunktion (58):

$$E(T) = m_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} t \cdot f(t) \cdot dt \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.5b)}$$

$$= \int_{-\infty}^{+\infty} t \cdot dF(t) \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.5c)}$$

Er wird in der Statistik als das 1.(theoretische) Moment der Zufallsvariablen T bezeichnet.
Der Erwartungswert der Funktion

$$g(T) = T^k \qquad \text{(Zeit}^k\text{)} \qquad \text{(Gl.6)}$$

heißt das (theoretische) Moment k-ter Ordnung der Zufallsvariablen T (58).

Das 2.(theoretische) Moment der Verteilungsfunktion erhält man nach folgender Formel:

$$m_2 = \int_{-\infty}^{+\infty} t^2 \cdot f(t)\, dt \qquad (\text{Zeit}^2) \qquad \text{(Gl. 7a)}$$

$$= \int_{-\infty}^{+\infty} t^2 \cdot dF(t) \qquad (\text{Zeit}^2) \qquad \text{(Gl. 7b)}$$

Die (theoretische) Varianz Var(T) ist das 2.(theoretische) zentrale (auf den Erwartungswert bezogene) Moment der Zufallsvariablen T:

$$\text{Var}(T) = \int_{-\infty}^{+\infty} (t - E(T))^2 \cdot f(t) \cdot dt \qquad (\text{Zeit}^2) \qquad \text{(Gl. 8a)}$$

$$= \int_{-\infty}^{+\infty} (t - E(T))^2 \cdot dF(T) \qquad (\text{Zeit}^2) \qquad \text{(Gl. 8b)}$$

Entsprechend dem Verschiebungssatz (58) ergibt sich die (theoretische) Varianz auch als

$$\text{Var}(T) = m_2 - E(T)^2 \qquad (\text{Zeit}^2) \qquad \text{(Gl. 9)}$$

2.2 Auflösekurve und Schätzung von Momenten der Verteilungsfunktion der Freisetzungszeiten

Die Schätzung des Erwartungswertes anhand experimenteller Daten wir im folgenden - zur sprachlichen Vereinfachung - als Mittelwert bezeichnet, aber im Unterschied zum wahren Mittelwert m_1 mit MT gekennzeichnet. Entsprechend wird die Schätzung der theoretischen Varianz (Var) mit VT gekennzeichnet.

Mittelwert und Varianz der Auflösezeiten lassen sich pragmatisch aus den experimentell ermittelten Ergebnissen eines Auflöseversuches schätzen.

Der Mittelwert der Auflösezeiten (MT) wird über eine **Fläche** (75), die Varianz der Auflösezeiten (VT) über einen geometrischen **Körper** (76) anschaulich.

In allen Fällen, auch wenn keine Gesetzmäßigkeit für den Auflöseprozeß formuliert werden kann, lassen sich aus dem Freisetzungsprofil Momente der Freisetzungszeiten schätzen: z.B. MT als Schätzwert für den Erwartungswert und VT als Schätzwert für die (theoretische) Varianz (siehe weiter unten).

2.2.1 Mittelwert der Auflösezeiten

Der nach DOST benannte Flächensatz (15) hat in der Pharmakokinetik und Biopharmazie zentrale Bedeutung. Er wurde von DOST auf Basis der mittleren Verweildauer definiert. DOST bezeichnete die Zeit, die ein Arzneistoffmolekül bis zu seiner irreversiblen Ausscheidung im Körper verbleibt als dessen nicht beobachtbare "Lebenszeit" (z_i) und das arithmetische Mittel aller (N) molekularen Lebenszeiten als die mittlere Verweildauer (MT):

$$MT = \sum_{1}^{N} z_i / N \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.10)}$$

Diese Definition ist für beliebige Systeme gültig, unabhängig davon, ob der Konzentrations- oder Mengenverlauf mit der Zeit durch ein mathematisches Modell beschrieben werden kann.

Für die **Wirkstoffliberation** ist die Zeit, die für das einzelne Arzneistoffmolekül bis zu seiner Freisetzung in das Auflösemedium vergeht, dessen Freisetzungszeit. Die mittlere Auflösezeit einer Arzneistoffmenge ist die Summe der einzelnen molekularen Freisetzungszeiten dividiert durch die Anzahl der in Lösung gegangenen Moleküle.

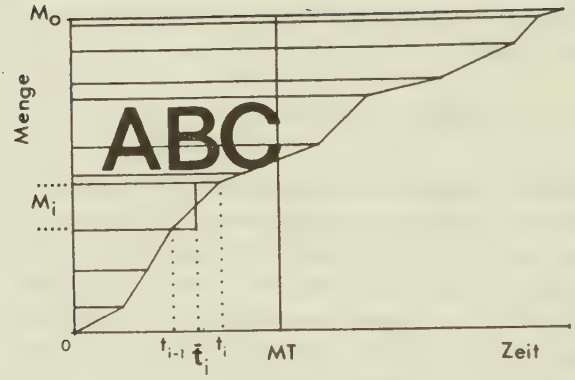


Abb.2: Charakterisierung der Auflösung mit der mittleren Auflösezeit (MT)

Der im experimentellen Zeitabschnitt ($\Delta t_i = t_i - t_{i-1}$) in Lösung gegangene Mengenanteil (M_i/M_o) ist eine Schätzung für den Ausdruck f(t) dt bzw. dF(t) in Gl. 5b bzw.Gl. 5c. Der Zeitpunkt der Freisetzung der Teilmenge M_i wird durch $\bar{t}_i = (t_i + t_{i-1})/2$ approximiert.
Die horizontalen Teilflächen ($\bar{t}_i \cdot M_i$) in Abb.2 stellen Produkte von Freisetzungszeiten ($\bar{t}_i$) und Teilmengen (M_i, Anzahl von Molekülen) dar und nicht molekulare Freisetzungszeiten.
Als Näherung für die mittlere Auflösezeit ergibt sich somit :

$$MT = \sum_{1}^{n} \bar{t}_i \cdot M_i \; / \; M_o \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.11)}$$

M_o, die insgesamt in Lösung gehende Arzneistoffmenge, dient der Normierung:

$$M_o = \sum_{1}^{n} M_i \qquad \text{(Menge)} \qquad \text{(Gl.12)}$$

Der Auflöseversuch beginnt zum Zeitpunkt $t_o = t_{1-1} = 0$. Die Fläche zwischen der kumulativen Auflösekurve und ihrem Grenz-oder Endwert M_o läßt sich pragmatisch (z.B.durch Planimetrieren) (49) ermitteln und wird mit **A B C** - the **A**rea **B**etween the **C**urves bezeichnet (Abb.2). Für die mittlere Auflösezeit, die für einen In-vitro-Auflöseversuch ermittelt werden soll, gilt somit die Beziehung:

$$\mathbf{MT = A\ B\ C\ /\ M_o} \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.13)}$$

Entsprechend der **ABC**-Regel (75,76) ist die mittlere Auflösezeit **MT** der Quotient aus der Fläche **A B C** zwischen der Auflösekurve und ihrem End- oder Grenzwert und eben diesem End- oder Grenzwert M_o.

2.2.2 Varianz der Auflösezeiten

Schätzwerte ($\widehat{m}_k$) der k-ten Momente (m_k) der Verteilungsfunktion der Freisetzungszeiten erhält man nach der folgenden Gleichung (2,3):

$$\widehat{m}_k = \sum_{1}^{n} \bar{t}_i^k \cdot M_i \;/\; \sum_{1}^{n} M_i \qquad \text{(Zeit}^k\text{)} \qquad \text{(Gl.14)}$$

Eine Schätzung der Varianz der Auflösezeiten, des 2. zentralen Moments der Auflösezeiten, ergibt sich mit Hilfe des Mittelwertes MT und des 2. gewöhnlichen Momentes $\widehat{m}_2$ nach dem Verschiebungssatz (Herleitung siehe Tafel II), wobei in den folgenden Gleichungen der Index "Quader" auf die Berechnungsart hinweisen soll:

$$VT_{Quader} = \hat{m}_2 - MT^2 \qquad (Zeit^2) \quad (Gl.15)$$

bzw.

$$VT_{Quader} = \sum_{1}^{n} (\bar{t}_i - MT)^2 \cdot M_i \; / \; M_o \qquad (Zeit^2) \quad (Gl.16)$$

$\hat{m}_2$ ist eine Schätzung des 2.(gewöhnlichen, auf den Nullpunkt bezogenen) Moments der Auflösezeiten:

$$\hat{m}_{2\ Quader} = \sum_{1}^{n} \bar{t}_i^2 \cdot M_i \; / \; M_o \qquad (Zeit^2) \quad (Gl.17)$$

Die Ausdrücke $(\bar{t}_i - MT)^2 \; M_i$ bzw. $\bar{t}_i^2 \cdot M_i$ stellen Quader mit den quadratischen Grundflächen $(\bar{t}_i - MT)^2$ bzw. $\bar{t}_i^2$ und der Höhe M_i dar.
Die lineare Interpolation, die zu $\bar{t}_i$ führt, bewirkt einen systematischen Fehler bei der Berechnung der geometrischen Körper.

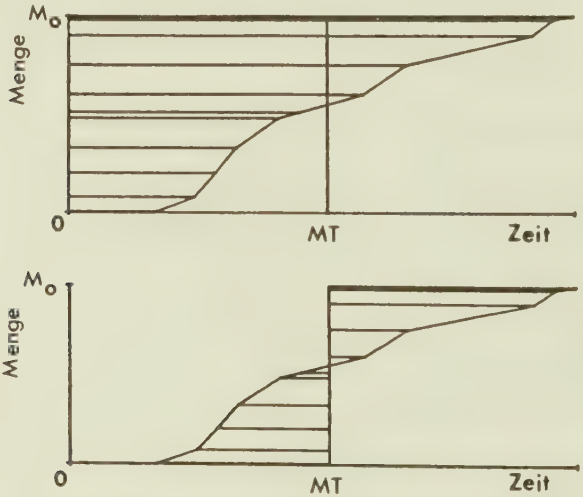


Abb.3: Veranschaulichung des Mittelwertes der Auflösezeiten über eine Fläche (oben) und der Varianz der Auflösezeiten über schiefe Pyramidenstümpfe, deren Frontalansicht dargestellt ist (unten)

Dieser Fehler läßt sich unter Beibehalten der linearen Interpolation reduzieren, wenn man die Teilvolumina als schiefe Pyramidenstümpfe berechnet (siehe Abb.3). Folgende Formel resultiert dann für die Berechnung der Varianz der Auflösezeiten:

$$VT_{Pyramide} = \sum_{1}^{n} M_i/3\cdot((t_{i-1}-MT)^2+(t_{i-1}-MT)\cdot(t_i-MT)+(t_i-MT)^2)/M_o$$

$$(Zeit^2) \qquad (Gl.18)$$

Durch die vereinfachende Darstellung des geometrischen Körpers in Form von Quadern werden die Volumina der schiefen Pyramidenstümpfe und damit die Varianz unterschätzt.
Die Quader berechnen den Rauminhalt der entsprechenden Pyramidenstümpfe um den Betrag

$$V_{Pyramidenstumpf} - V_{Quader} = M_i/3\cdot((t_i-t_{i-1})/2)^2$$

$$(Volumen) \qquad (Gl.19)$$

zu gering (Herleitung siehe Tafel I).
Sowohl die "Quaderformel" als auch die "Pyramidenstumpfformel" liefert Schätzwerte von VT, Gl.18 jedoch mit geringerem systematischem Fehler. Im allgemeinen kann mit der "Quaderformel" (Gl.16) gerechnet werden, wobei wesentliche Fehler nur dann auftreten, wenn die Auflöseprofile nicht mit hinreichender Dichte vermessen sind (siehe experimentelle Ergebnisse in Teil E, Seite 152 bis 172).

Im oberen Teil von Abb.3 wird deutlich, daß eine Verzugszeit für den Beginn des Auflösevorganges vollständig in der mittleren Auflösezeit enthalten ist, während die Varianz der Auflösezeiten (unterer Bildteil) von einer Verzugszeit zu Beginn der Wirkstoffauflösung **nicht** beeinflußt wird.
In Tafel III sind BASIC Statements zur Berechnung des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten angegeben.

3. Prüfung auf Äquivalenz mit Hilfe der Methode der Momente

Fragen der Äquivalenz (Gleichwertigkeit, Vergleichbarkeit) stellen sich zum einen im Hinblick auf die Beurteilung von Liberationseigenschaften verschiedener Zubereitungen und zum anderen im Hinblick auf die Austauschbarkeit von In-vitro-Auflösemodellen. In beiden Fällen ermöglichen experimentelle Auflösedaten einen tragfähigen Vergleich.

Es besteht nach BROCKMEIER UND VON HATTINGBERG (4) folgende Definition für die Äquivalenz von Auflöseergebnissen:

Äquivalenz (nicht "Gleichheit") hinsichtlich des Auflösegeschehens ist gegeben, wenn

a) bei den betrachteten kumulativen Auflösekurven die insgesamt in Lösung gehenden relativen Arzneistoffmengen gleich groß sind **(Ausmaß der Liberation)** und

b) die normierten kumulativen Auflöseprofile durch eine lineare Transformation der Zeitachsen wechselseitig aufeinander abbildbar werden **(Geschwindigkeit der Liberation)**.

Normiert heißt, daß die bis zu jedem Zeitpunkt in Lösung gegangenen Arzneistoffmengen auf die insgesamt in Lösung gehende Arzneistoffmenge bezogen werden.
Linear transformieren bedeutet, daß man die Auflöseprofile um eine feste Zeit gegeneinander verschiebt und gleichzeitig auf ihrer Zeitachse dehnt oder staucht.

Folgende Transformationsvorschrift liegt vor:

$$M_{ref}(t)/M_o = M_{exp}\cdot(t_{transf})/M_o = M_{exp}\cdot(a + b\cdot t)/M_o \qquad (G1.20)$$

Die Subscripte ref bzw. exp kennzeichnen den Referenzversuch bzw. die zu transformierende Auflösekurve.

$$t_{transf} = a + b\cdot t \qquad (G1.21)$$

ist die transformierte Zeit t.

Die Prüfung auf Äquivalenz ist einerseits numerisch, andrerseits graphisch möglich.

3.1 Numerische Lösung

Unter der Voraussetzung der Äquivalenz von Auflösekurven besteht zwischen den mittleren Auflösezeiten die folgende Beziehung:

$$MT_{ref} = a + b\cdot MT_{exp} \quad (Zeit) \qquad (G1.22)$$

Der Achsenabschnitt a ist die Differenz aus der mittleren Auflösezeit des Referenzversuches (MT_{ref}) und der über die Geradensteigung b transformierten mittleren Auflösezeit des Experiments ($b \cdot MT_{exp}$):

$$a = MT_{ref} - b \cdot MT_{exp} \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.23)}$$

Unbekannt ist zunächst die Geradensteigung b.
Eine sehr einfache Bestimmung von b ist in einem Sonderfall möglich:
Wenn beide Auflösekurven keine oder unter Berücksichtigung der Geradensteigung gleichgroße Verzugszeiten für den Beginn der Auflöseprozesse haben (a = 0), ist die Steigung b der Eichgeraden (Gl.22) gleich dem Verhältnis der mittleren Auflösezeiten in beiden Versuchsanordnungen:

$$b = MT_{ref} \; / \; MT_{exp} \qquad \text{(Zeit/Zeit)} \qquad \text{(Gl.24)}$$

Andernfalls kann nach BROCKMEIER UND VON HATTINGBERG (4) die Steigung b wie folgt berechnet werden: Sie ist die Wurzel aus dem Verhältnis der Varianzen der Auflösezeiten des Referenzversuches (VT_{ref}) und des Experiments (VT_{exp})

$$b = \sqrt{(VT_{ref} \; / \; VT_{exp})} \qquad \text{(Zeit/Zeit)} \qquad \text{(Gl.25)}$$

Wenn die betrachteten Auflösekurven äquivalent sind, lassen sich **alle** Zeitmeßpunkte t_{exp} der zu transformierenden Kurve über dieselbe Eichgerade (Gl.22) in die Referenzkurve hineinprojezieren (t_{transf}). Gl.22 beschreibt nur einen Zeitpunkt auf der Eichgeraden.

Nach Umzeichnen der zu transformierenden experimentellen Auflösekurve auf der linear transformierten Zeitachse entsprechend

$$t_{transf} =$$

$$MT_{ref} - (\sqrt{(VT_{ref}/VT_{exp})}) \cdot MT_{exp} + (\sqrt{(VT_{ref}/VT_{exp})}) \cdot t_{exp}$$

(Zeit) (Gl.26)

kann geprüft werden, ob die Nullhypothese der Äquivalenz der Auflöseprofile abgelehnt werden muß. Erscheinen die Kurvenverläufe "deckungsgleich", dann wird die Nullhypothese nicht verworfen:
Die Auflöseprofile werden als äquivalent angesehen.

3.2 Graphische Lösung

Eine einfache graphische Version der Methode der Momente zur Prüfung von Auflöseergebnissen auf Vergleichbarkeit umfaßt folgende Schritte:
Gegeben seien, wie in der Abb.4 im linken Bildteil dargestellt, zwei unterschiedlich verlaufende Auflösekurven (Kurve 1 und Kurve 2), die auf die jeweils insgesamt in Lösung gehenden Arzneistoffmengen (z.B. %) normiert wurden, und die beide einen gleich großen Anteil an freigesetztem Wirkstoff erreicht haben.

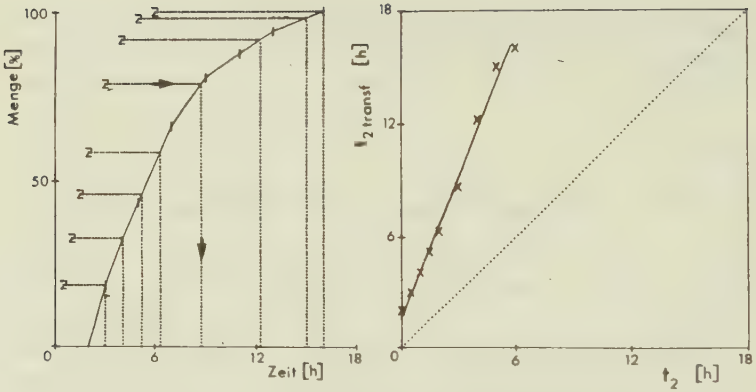


Abb.4: links: zu vergleichende Auflöseprofile mit den experimentellen Punkten 1 und 2
rechts: Auftragung der Zeiten für gleiche Mengen (LEVY-Plot)
..... = Identitätsgerade

Für jeden der Meßwerte (%) der zu transformierenden Kurve 2 mit den Zeiten t_2 werden zunächst die entsprechenden Meßwerte (%) auf der Kurve 1 (Referenzkurve) mit den Zeiten $t_{2\,transf}$ gesucht. Dazu ist Kurve 1 (linear) zu interpolieren.

Im rechten Bildteil sind die zu gleichen Freisetzungswerten (%) gehörigen Zeiten der Kurven 2 und 1 gegeneinander aufgetragen - t_2 auf der Abszisse und $t_{2\,transf}$ auf der Ordinate. Durch die Punktefolge der Zeiten gleicher Mengen (x) wird eine Ausgleichgerade gezogen. Wenn die beiden Auflösekurven äquivalent sind, so sollten die Zeiten für gleiche Mengen auf der Geraden liegen, bzw. unsystematisch um die Gerade streuen.

Sie ist die Eichgerade für die Zeittransformation, die beide Auflösekurven, wie in Abb.5 dargestellt, zur Deckung bringt. Der Schnittpunkt (a) dieser Geraden mit der Y-Achse stellt die Differenz der Verzugszeiten bis zum Beginn der Auflösung beider Kurven dar. Ist die Steigung der Ausgleichsgeraden b > 1, dann erfolgt die Auflösung bei Kurve 2 rascher als bei Kurve 1, ist die Steigung b < 1, dann erfolgt die Auflösung bei Kurve 2 langsamer als bei Kurve 1. Wenn a = 0 und b = 1, sind die Auflöseprofile "identisch".

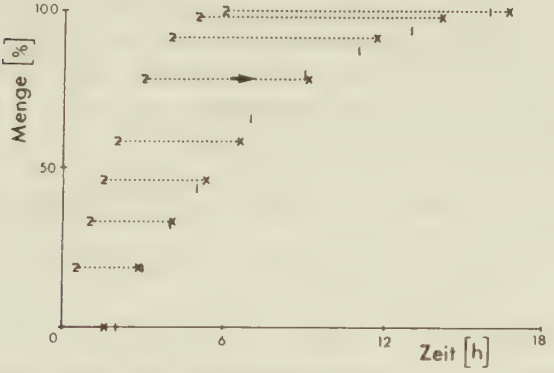


Abb.5: Projektion der Meßwerte der Kurve 2 auf Kurve 1 entsprechend der Transformationsvorschrift

Die Steigung der Ausgleichsgeraden ist wiederum eine Schätzung für b, die Wurzel aus dem Verhältnis der Varianzen beider Auflösekurven.
Diese graphische Version der Methode der Momente für den Vergleich von Auflöseergebnissen wird unter der Bezeichnung "**LEVY-Plot**" (5) verwendet, denn im Jahre 1964 machte G.LEVY für den Vergleich von In-vitro-Auflösung und Absorption folgenden Vorschlag (36):
..."Another approach to the interpretation of the data is to plot the time required for the absorption of a given fraction of the dose versus the time for the same fraction to dissolve in vitro"...
Diese einfachste, scheinbar intuitiv formulierte graphische Methode für den Vergleich zweier zeitlicher Vorgänge blieb seither weitgehendst unbeachtet. Sie läßt sich durch die Betrachtung der Verteilungfunktion von Verweilzeiten mit Hilfe ihrer Momente verständlich machen und eindeutig belegen.

TafelI IV enthält BASIC Statements für die rechnerische Durchführung des Levy-Plots.

Ein weiteres einfaches, graphisches Verfahren für die vergleichende Prüfung von Auflöseprofilen (ohne wesentliche Verzugszeiten für den Beginn der Wirkstoffreisetzung) auf Äquivalenz besteht darin, die Auflöseprofile in Einheiten der jeweiligen mittleren Auflösezeit (MT) darzustellen. Dazu werden die experimentellen Zeiten t als t/MT aufgetragen. Erscheinen die transformierten Auflöseprofile deckungsgleich besteht Äquivalenz (64).

4. Reparametrisierung von Auflöseprofilen mit Hilfe der Momente der Freisetzungszeiten

4.1. Mittelwert der Auflösezeiten

Die Charakterisierung des Auflöseverhaltens mit Hilfe des globalen Parameters mittlere Auflösezeit allein muß nicht bedeuten, daß dabei Information hinsichtlich der Form der Auflösekurve verloren geht.
Sofern sich Auflöseverläufe rechnerisch als Prozesse nullter oder erster Ordnung beschreiben lassen, können bekanntlich die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten in Einheiten der mittleren Auflösezeit angegeben werden (67). Liegt eine Verzugszeit (t_{lag}) für den Beginn der Freisetzung vor, so ist MT um t_{lag} zu reduzieren.

Es ergeben sich deshalb für die genannten Zeitgesetze einfache Möglichkeiten zur Schätzung der Modellparameter auf Grund der folgenden theoretischen Zusammenhänge:

Vorgang nullter Ordnung: $M(t) = k_o \cdot t$ (Menge) (Gl.27)

Da $m_1 = ABC/M_o = t_e/2$ (Zeit) (Gl.28)

und $t_e = M_o/k_o$ (Zeit) (Gl.29)
(t_e = Zeitpunkt, zu dem die gesamte Wirkstoffmenge in Lösung gegangen ist)

ergibt sich für

$$m_1 = M_o/(2 \cdot k_o) \quad \text{(Zeit)} \quad \text{(Gl.30)}$$

und $k_o = M_o/(2 \cdot m_1)$ (Menge/Zeit) (Gl.31)

bzw. $k_o = M_o^2/(2 \cdot ABC)$ (Menge/Zeit) (Gl.32)

Die zum Zeitpunkt der mittleren Auflösezeit in Lösung gegangene Arzneistoffmenge $M(m_1)$ beträgt:

$$M(m_1) = k_o \cdot m_1 = M_o^2/(2 \cdot ABC) \cdot ABC/M_o = M_o/2 =$$

$$= 0.5 \cdot M_o \quad \text{(Menge)} \quad \text{(Gl.33)}$$

Vorgang erster Ordnung: $M(t) = M_o \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t})$

(Menge) (Gl.34)

Da (15) $m_1 = 1/k_1 = ABC/M_o$ (Zeit) (Gl.35),

ergibt sich für

$k_1 = \ln 2/t_{1/2} = 1/m_1 = M_o/ABC$ (1/Zeit) (Gl.36)

und für

$$M(m_1) = Mo \cdot (1 - e^{-(M_o/ABC \cdot ABC/M_o)}) = M_o \cdot (1 - e^{-1}) =$$

$$= 0.632... \cdot M_o \quad \text{(Menge)} \quad \text{(Gl.37)}$$

Wie im folgenden gezeigt wird, können aber auch die Geschwindigkeitskonstanten k_2 des Quadratwurzelgesetzes (Matrixfreisetzung nach Higuchi) (27) und k_3 des Kubikwurzelgesetzes (Auflösung nach Hixon-Crowell) (29) in Einheiten der mittleren Auflösezeit angegeben werden. Sie lassen sich wiederum auf der Basis der theoretischen Zusammenhänge schätzen (67).

Quadratwurzelgesetz: $M(t) = k_2 \cdot t^{1/2}$ (Menge) (Gl.38)

Zum Zeitpunkt t_e ist die gesamte Wirkstoffmenge in Lösung gegangen.

Für $M(t_e) = M_o$ gilt:

$$t_e = M_o^2/k_2^2 \quad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.39)}$$

Entsprechend der ABC-Regel ist

$$m_1 = ABC/M_o = (M_o^2/k_2^2 \cdot M_o - \int_o^{t_e} k_2 \cdot t^{1/2} \cdot dt) \; / \; M_o$$

$$= (M_o^3/k_2^2 - I(k_2 \cdot 2/3 \cdot t^{3/2})I_o^{t_e} \; / \; M_o$$

$$= (M_o^3/k_2^2 - 2/3 \cdot k_2 \cdot M_o^3/k_2^3) \; / \; M_o$$

$$= (M_o^3/k_2^2 - 2/3 \cdot M_o^3/k_2^2) \; / \; M_o$$

$$= 1/3 \cdot M_o^2/k_2^2 \quad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.40)}$$

Umformen von Gl.40 ergibt

$$k_2 = M_o/(3 \cdot m_1)^{1/2} \quad \text{(Menge/Zeit}^{1/2}\text{)} \qquad \text{(Gl.41)}$$

Einsetzen von Gl.41 in Gl.39 ergibt:

$$t_e = 3 \cdot m_1 \cdot M_o^2/M_o^2 = 3 \cdot m_1 \quad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.42)}$$

bzw. $m_1 = t_e/3$ (Zeit)

Für den Zeitpunkt $t = m_1$ ergibt sich:

$$M(m_1) = M_o/(3 \cdot ABC/M_o)^{1/2} \cdot (ABC/M_o)^{1/2}$$

$$= M_o/3^{1/2} = 0.577.. \cdot M_o \quad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.43)}$$

Kubikwurzelgesetz: $M(t) = M_o - (M_o^{1/3} - k_3 \cdot t)^3$

(Menge) (Gl.44)

Zum Zeitpunkt t_e ist die gesamte Wirkstoffmenge in Lösung gegangen.
Für $M(t_e) = M_o$ gilt

$$t_e = M_o^{1/3}/k_3 \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.45)}$$

Entsprechend der ABC-Regel ist dann

$$m_1 = ABC/M_o = (M_o^{1/3}/k_3 \cdot M_o - \int_o^{t_e}(M_o-(M_o^{1/3}-k_3 \cdot t)^3) \cdot dt)/M_o$$

$$= (M_o^{1/3}/k_3 \cdot M_o - \int_o^{t_e}(M_o - M_o + 3 \cdot M_o^{2/3} \cdot k_3 \cdot t$$

$$-3 \cdot M_o^{1/3} \cdot k_3^2 \cdot t^2 + k_3^3 \cdot t^3) \cdot dt)/M_o$$

$$= (M_o^{1/3}/k_3 \cdot M_o - I_o^{t_e}(3/2 \cdot M_o^{2/3} \cdot k_3 \cdot t^2$$

$$-3/3 \cdot M_o^{1/3} \cdot k_3^2 \cdot t^3 + 1/4 \cdot k_3^3 \cdot t^4))I/M_o$$

$$= (M_o^{1/3}/k_3 \cdot M_o - 3/2 \cdot M_o^{2/3} \cdot k_3 \cdot M_o^{2/3}/k_3^2$$

$$+M_o^{1/3} \cdot k_3^2/k_3^3 \cdot M_o - 1/4 \cdot k_3^3/k_3^4 \cdot M_o^{1/3} \cdot M_o)/M_o$$

$$= M_o^{1/3} / k_3 \cdot (1 - 3/2 + 1 - 1/4)$$

$$= 1/4 \cdot M_o^{1/3}/k_3 \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.46)}$$

Umformen von Gl.46 ergibt:

$$k_3 = M_o^{1/3} / (4 \cdot m_1) \qquad \text{(Menge}^{1/3}\text{/Zeit)} \qquad \text{(Gl.47)}$$

Einsetzen von Gl.47 in Gl.45 ergibt:

$$t_e = 4 \cdot m_1 \cdot M_o^{1/3}/M_o^{1/3} = 4 \cdot m_1 \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.48)}$$

bzw.

$$m_1 = t_e/4 \qquad \text{(Zeit)}$$

Für den Zeitpunkt $t = m_1$ ergibt sich somit:

$$M(m_1) = M_o - (M_o^{1/3} - (M_o^{1/3} \cdot ABC)/(4 \cdot ABC \cdot M_o))^3$$

$$= M_o - (M_o^{1/3} - (M_o^{1/3} \cdot ABC \cdot M_o)/(4 \cdot ABC \cdot M_o))^3$$

$$= M_o - (M_o^{1/3} - M_o^{1/3}/4)^3 = M_o - M_o \cdot (1-1/4)^3$$

$$= M_o - M_o \cdot (3/4)^3 = M_o \cdot (1-(3/4)^3) = M_o \cdot (1-27/64)$$

$$= M_o \cdot 37/64 = 0.587.. \cdot M_o \qquad \text{(Menge)} \quad \text{(Gl.49)}$$

Die Geschwindigkeitskonstanten der besprochenen Zeitgesetze lassen sich also in jedem Falle mit Hilfe der Erwartungswertes ausdrücken.
Schätzwerte für die mittleren Auflösezeit bei einem experimentell vermessenen Auflöseprofil sind auch die Zeiten, zu denen bei Vorgängen nullter Ordnung 50%,
bei Vorgängen erster Ordnung 63%,
beim Quadratwurzelgesetz 58% und
beim Kubikwurzelgesetz 59%
der insgesamt in Lösung gehenden Arzneistoffmenge im Auflösemedium erschienen sind. Sie können für grob-simulierende Darstellungen vermuteter Gesetzmäßigkeiten verwendet werden.

Die Übereinstimmung der experimentell ermittelten Auflösedaten mit den versuchsweise darstellbaren Kurvenverläufen der oben angesprochenen Zeitgesetze läßt sich zunächst rein visuell leicht und meist ausreichend beurteilen. Darüberhinaus sollen aber statitische Verfahren zur Quantifizierung eventueller Unterschiede herangezogen werden; z.B. wird durch den Vergleich der Summe der Abweichungsquadrate ein Unterschied zu einem vorgegebenen Auflöseprofil quantitativ erfaßbar.

4.2 Mittelwert und Varianz der Auflösezeiten

Einfache Zusammenhänge zwischen mittlerer Auflösezeit und Parametern von Modellfunktionen, wie die bisher dargestellten, sind nur dann gegeben, wenn die mathematische Formulierung des angenommenen Modells dies erlaubt, d.h., wenn die Modellfunktion auch durch einen einzigen Parameter völlig gekennzeichnet ist.
Im Falle komplizierterer Modellvorstellungen wie z.B. spezielle Transportmodelle (2) und aufwendigere rechnerische Beschreibungen eines Auflöseprozesses wie z.B. mit Hilfe der Weibull-Funktion (79) wird zusätzlich zur insgesamt in Lösung gehenden Arzneistoffmenge (M_o) und zum Erwartungswert (m_1) noch Information über die Dispersion der Auflösezeiten z.B. in Form der theoretischen Varianz (**Var**) benötigt, um das Auflösegeschehen zu charakterisieren.
Im folgenden wird die häufig zur Parametrisierung von Auflösedaten verwendete Weibull-Funktion zunächst dahingehend untersucht, ob sie sich theoretisch mit den Parametern M_o, m_1 und Var vollständig beschreiben läßt.

Der Lösungsprozeß wird durch die Weibull-Funktion wie folgt beschrieben (33):

$$M(t) = M_o \cdot \left(1 - e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \right) \qquad \text{(Menge)} \qquad \text{(Gl.50)}$$

$t_{63.2\%}$ ist die Zeit bis zur Auflösung von 63.2% der insgesamt in Lösung gehenden Arzneistoffmenge, die kennzeichnende Zeit der Weibull-Verteilung; $t_{63.2\%}$ deshalb, da für $t=t_{63.2\%}$ gilt:

$$1 - e^{-(t_{63.2\%}/t_{63.2\%})^{\beta}} = 1 - e^{-(1)^{\beta}} = 1 - 1/e = 0.632..$$

ß ist der Formfaktor der Weibull-Verteilung; er bestimmt deren Kurvenform (siehe Abb.6).

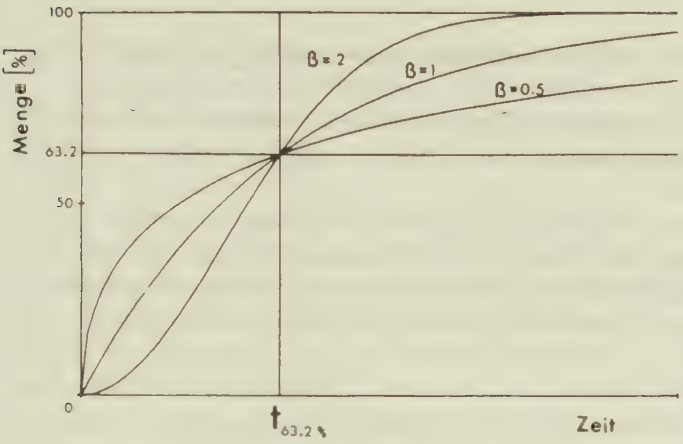


Abb.6: Kurvenverläufe entsprechend der Weibull-Funktion

Abb.6 zeigt Auflösekurven entsprechend der Weibull-Funktion.
Auf Basis der in Tafel V aufgezeigten Ableitung lassen sich Auflöseergebnisse nach Transformation ins RRSBW-Netz (34) hinsichtlich Übereinstimmung mit der angenommenen Weibull-Funktion prüfen (Linearisierung der Weibull-Funktion). Tafel VI enthält entsprechende BASIC Statements.
Bei gefundenem linearen Zusammenhang erhält man Schätzwerte für die kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und den Formfaktor (B) der Weibull-Verteilung.
In einer vielzitierten Publikation (50) wurde irrtümlich gefordert, daß die Zeit, zu der bei einem Auflöse- bzw. Absorptions-vorgang die 63,2%-Marke der Auflösung bzw. Absorption überschritten wird, den Erwartungswert der Verweilzeiten (mittlere Auflösezeit bzw. mittlere Absorptionszeit) darstellt.
Dies gilt aber nur eingeschränkt:

Für ß=1, bei monoexponentiellem Geschehen, sind $t_{63.2\%}$ und m_1 identisch.
Da die irrtümliche Aussage von zahlreichen Autoren übernommen wurde, soll ihre Konsequenz dargestellt werden.
Ist ß unendlich groß (Grenzfall), nimmt die Weibull-Funktion die Form einer Stufenfunktion an, bei der zum Zeitpunkt des Erwartungswertes der Auflösezeit die gesamte Arzneistoffmenge momentan in Lösung geht.

Die Abhängigkeit des Erwartungswertes der Auflösezeiten m_1 vom Formfaktor ß der Weibull-Funktion ist in Abb.7 dargestellt.

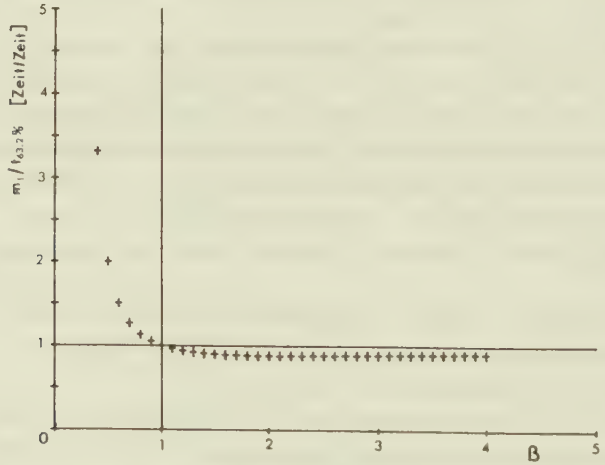


Abb.7 : Zusammenhang zwischen den Quotienten $m_1/t_{63.2\%}$ und dem Formfaktor ß der Weibull-Funktion

Für $\beta>1$ kann m_1 bis zu ca. 13% unter der kennzeichnenden Zeit ($t_{63.2\%}$) der Weibullverteilung liegen.
Wenn β gegen Null geht ($\beta<1$), dann nimmt m_1 offensichtlich rasch sehr große Werte an.

Ein anderer rechnerischer Weg, den Zusammenhang zwischen Erwartungswert(m_1) und (theoretischer) Varianz(**Var**) der Auflösezeiten und den Parametern kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und Formfaktor (β) der Weibull-Funktion aufzuzeigen, ist folgender:

Setzt man $M_o = 1$ in Gl.50, so gilt:

$$F(t) = 1 - e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \qquad \text{(Gl.51)}$$

und

$$f(t) = \beta/t_{63.2\%}^{\beta} \cdot t^{(\beta-1)} \cdot e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \cdot dt$$

$$= \beta/t_{63.2\%} \cdot (t/t_{63.2\%})^{(\beta-1)} \cdot e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \cdot dt \qquad \text{(Gl.52)}$$

Weiterhin gilt:

$$m_k = \int_0^{\infty} t^k \cdot f(t) \cdot dt =$$

$$= \int_0^{\infty} t^k \cdot \beta/t_{63.2\%} \cdot (t/t_{63.2\%})^{(\beta-1)} \cdot e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \cdot dt$$

$$= \int_0^{\infty} \beta \cdot t_{63.2\%}^{(k-1)} \cdot (t/t_{63.2\%})^{(k+\beta-1)} \cdot e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \cdot dt$$

$$\text{(Gl.53)}$$

Mit Hilfe von $y = (t/t_{63.2\%})^{\beta}$,

$$t = t_{63.2\%} \cdot y^{1/\beta} \text{ und}$$

$$dt = t_{63.2\%} /\beta \cdot y^{(1/\beta - 1)} \cdot dy$$

erhält man:

$$m_k = \int_0^{\infty} \beta \cdot t^{(k-1)}_{63.2\%} \cdot y^{(k+\beta-1)/\beta} \cdot e^{-y} \cdot t_{63.2\%} /\beta \cdot y^{(1/\beta-1)} \cdot dy$$

$$= \int_0^{\infty} t^{k}_{63.2\%} \cdot y^{((k+\beta)/\beta-1)} \cdot e^{-y} \cdot dy \qquad \text{(Gl.54)}$$

bzw.

$$m_k = t^{k}_{63.2\%} \cdot \Gamma((k+\beta)/\beta) = t^{k}_{63.2\%} \cdot \Gamma(k/\beta+1) \qquad \text{(Gl.55)}$$

wobei

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} y^{(z-1)} \cdot e^{-y} \cdot dy \qquad \text{(Gl.56)}$$

die sogenannte Gamma-Funktion (43) bezeichnet, die sehr gut untersucht (30) und tabelliert ist (für z=1 bis z=2 sind in Tabelle VII Werte der Gamma-Funktion für eine Schrittbreite von 0.01 angegeben).

Werte für z<1 und z>2 können mit Hilfe der folgenden Rekursionsformel berechnet werden (43):

$$\Gamma(z) = (\Gamma(z+1)) / z = (z-1) \cdot \Gamma(z-1) \qquad \text{(Gl.57)}$$

In Tafel VIII ist der Verlauf der Gamma-Funktion im Bereich z > 0.1 bis z = 4.4 dargestellt.

Beispielweise ergib sich für x = 0.7

$\Gamma(0.7) = \Gamma(1.7)/0.7 = 0.90864/0.7 = 1.2981$ und

für x = 3.5

$\Gamma(3.5) = 2.5 \cdot \Gamma(2.5) = 2.5 \cdot 1.5 \cdot \Gamma(1.5) =$

$= 2.5 \cdot 1.5 \cdot 0.88623 = 3.32836$

Für k=1 erhält man in Gl.55 eingesetzt:

$$m_1 = t_{63.2\%} \cdot \Gamma(1/\beta+1) \qquad \text{(Gl.58)},$$

für k=2

$$m_2 = t^2_{63.2\%} \cdot \Gamma(2/\beta+1) \qquad \text{(Gl.59)}$$

Die (theoretische) Varianz der Auflösezeiten (Var), das 2. zentrale (theoretische) Moment, ergibt sich nach Gl.9

$$Var = m_2 - m_1^2 =$$

$$= t^2_{63.2\%} \cdot \Gamma(2/\beta+1) - (t_{63.2\%} \cdot \Gamma(1/\beta+1))^2 =$$

$$= t^2_{63.2\%} \cdot (\Gamma(2/\beta+1) - \Gamma^2(1/\beta+1))$$

(Zeit^2) (Gl.60)

Beispielsweise ergibt sich für ß = 2;

$$m_1 = \Gamma(1.5)\cdot t_{63.2\%} = 0.89\cdot t_{63.2\%} \quad \text{(Zeit) und}$$

$$Var = (\Gamma(2)-\Gamma^2(1.5))\cdot t^2_{63.2\%} = (1-0.88623^2)\cdot t^2_{63.2\%}$$

$$= 0.22\cdot t^2_{63.2\%} \quad (\text{Zeit}^2),$$

für ß = 0.5

$$m_1 = \Gamma(3)\cdot t_{63.2\%} = 2\cdot\Gamma(2)\cdot t_{63.2\%} =$$

$$= 2\cdot 1\cdot t_{63.2\%} = 2\cdot t_{63.2\%} \quad \text{(Zeit) und}$$

$$Var = (\Gamma(5)- \Gamma^2(3))\cdot t^2_{63.2\%}$$

$$= (4\cdot 3\cdot 2\cdot\Gamma(2)-(2\cdot\Gamma(2))^2)\cdot t^2_{63.2\%}$$

$$= (24\cdot 1 - (2\cdot 1)^2)\cdot t^2_{63.2\%} = 20\cdot t^2_{63.2\%}$$

(Zeit^2)

Diese Zusammenhänge ermöglichen es, mit Hilfe der pragmatisch ermittelten Parameter kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und Formfaktor (ß) der Weibull-Funktion den Mittelwert (MT) und die Varianz (VT) der Auflösezeiten zu schätzen. Dies kann dann von Vorteil sein, wenn die Auflösekurven unvollständig vermessen wurden, aber eine Extrapolation hinsichtlich der fehlenden Kurvenverläufe zulässig ist.
Für die umgekehrte Fragestellung, nämlich bei bekanntem Mittelwert (MT) und bekannter Varianz (VT) der Auflösezeiten die Parameter kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und Formfaktor(ß) der dem Auflösegeschehen unterstellten **Weibull-Funktion** zu schätzen, besteht folgende Möglichkeit:

Das Verhältnis Var/m_1^2 - die (theoretische) relative Dispersion bzw. das Quadrat des Variationskoeffizienten (80) ergibt sich aus Gl.58 und Gl.60 zu

$$Var/m_1^2 = \Gamma(1+2/B) / \Gamma^2(1+1/B) - 1 \quad (Zeit^2/Zeit^2) \qquad (Gl.61)$$

In Tafel IX sind dementsprechend errechnete Werte der relativen Dispersion für Formfaktoren B im Bereich von 0 bis ∞ angegeben, ebenso die Faktoren

$$f_t = 1 / \Gamma(1+1/B) \qquad (Gl.62)$$

für die Berechnung der kennzeichnenden Zeit ($t_{63.2\%}$) aus dem Erwartungswert (m_1) entsprechend:

$$t_{63.2\%} = f_t \cdot m_1 \qquad (Zeit) \qquad (Gl.63)$$

Für die Schätzung der Parameter $t_{63.2\%}$ und B einer unterstellten Weibull-Funktion aus dem Mittelwert (MT) und der Varianz (VT) der Auflösezeiten lassen sich folgende Faustregeln angeben:

a) Sogenannte "**überhöhte e-Funktionen**" liegen vor, wenn $VT/MT^2 > 1$, d.h. $B < 1$,
b) ein **monoexponentieller Kurvenverlauf** liegt vor, wenn $VT/MT^2 = 1$, d.h. $B = 1$,
c) sogenannte "**sigmoide e-Funktionen**" liegen vor, wenn $VT/MT^2 < 1$, d.h. $B > 1$ und

Der Quotient $m_1/t_{63_2 2\%}$ liegt zwischen 0.87 und 1.13 für $B > 0.8$ bzw. $Var/m_1 < 1.6$. Schätzwerte für die relative Dispersion (VT/MT^2) in diesem Bereich bedeuten, daß in der Praxis mit MT auch $t_{63.2\%}$ geschätzt wird und umgekehrt.

5. Zuordnung von Zeitgesetzen mit Hilfe der relativen Dispersion

Die Zusammenhänge zwischen Erwartungswert (m_1) und theoretischer Varianz (**Var**) der Auflösezeiten bei den besprochenen Zeitgesetzen **nullter Ordnung, erster Ordnung, Quadrat-und Kubikwurzelgesetz** sowie **Weibull-Funktion** erlauben, eine schematische Zuordnung der experimentell ermittelten relativen Dispersionen (VT/MT^2) zur Bewertung von Auflöseergebnissen anzugeben.

Dazu werden für Vorgänge nullter und erster Ordnung, das Quadrat- und Kubikwurzelgesetz Zusammenhänge zwischen der (theoretischen) Varianz (Var) und dem Erwartungswert (m_1) der Auflösezeiten hergeleitet:

Vorgang nullter Ordnung:

Der Erwartungswert der Auflösezeiten beträgt für das normierte Zeitgesetz entprechend Gl.30: $m_1 = 1/(2 \cdot k_o)$

Zur Berechnung des 2.(theoretischen) Momentes (m_2) der Auflösezeiten wird zunächst dF(t)/dt gebildet:

$$dF(t)/dt = d(k_o \cdot t)/dt = k_o \qquad \text{(Gl.64)}$$

Das 2.(theoretische) Moment lautet dann entsprechend Gl.7 und Einsetzen der Integrationsgrenzen o und $t_e = 1/k_o$:

$$\int_o^{t_e} (t^2 \cdot k_o)\,dt = I_o^{t_e}\, k_o \cdot t^3 / 3\ I = k_o / (3 \cdot k_o^3) =$$

$$= 1 / (3 \cdot k_o^2) \qquad \text{(Gl.65)}$$

Die (theoretische) Varianz (Var) der Auflösezeiten ergibt sich entsprechend Gl.9:

$$Var = m_2 - m_1^2 = 1/(3 \cdot k_o^2) - 1/(4 \cdot k_o^2) = 1/k_o^2 \cdot (1/3 - 1/4)$$

$$= 1/3 \cdot 1/(2 \cdot k_o)^2 = 1/3 \cdot m_1^2 \qquad (Zeit^2) \qquad (Gl.66)$$

Die (theoretische) **relative Dispersion** beträgt bei Vorgängen 0.Ordnung

$$\mathbf{Var/m_1^2 = 1/3 = 0.333...} \qquad (Zeit^2/Zeit^2) \qquad (Gl.67)$$

Vorgang erster Ordnung:

Der Erwartungswert der Auflösezeiten beträgt entsprechend

Gl.35 : $m_1 = 1/k_1$

Die (theoretische) Varianz der Auflösezeiten beträgt bei einem Vorgang erster Ordnung (81):

$$Var = 1/k_1^2 \qquad (Zeit^2) \qquad (Gl.68)$$

Die (theoretische) **relative Dispersion** der Auflösezeiten nimmt bei einem Vorgang 1.Ordnung den Wert

$$\mathbf{Var/m_1^2} = 1/k_1^2/(1/k_1)^2 = 1 \qquad (Zeit^2/Zeit^2) \qquad (Gl.69)$$

an.

Quadratwurzelgesetz:

Der Erwartungswert (m_1) der Auflösezeiten beträgt nach Gl.40 für das Zeitgesetz in normierter Form:

$$m_1 = 1/(3 \cdot k_2^2) \qquad \text{(Zeit)}$$

Zur Berechnung des 2.(theoretischen) Momentes (m_2) der Auflösezeiten wird zunächst dF(t)/dt gebildet:

$$dF(t)/dt = d(k_2 \cdot t^{1/2}) \cdot t = k_2 \cdot t^{-1/2} \,/\, 2 \qquad \text{(Gl.70)}$$

Das 2.(theoretische) Moment lautet dann entsprechend Gl.7 und Einsetzen der Integrationsgrenzen

o und $t_e = 1/k_2^2$:

$$m_2 = \int_o^{t_e} (t^2 \cdot t^{-1/2} \cdot k_2/2) \cdot dt = \int_o^{t_e} (t^{3/2} \cdot k_2/2) \cdot dt$$

$$\left[2/5 \cdot t^{5/2} \cdot k_2/2 \right]_o^{t_e} =$$

$$= k_2 \,/\, (5 \cdot k_2^5) = 1 \,/\, (5 \cdot k_2^4) \qquad \text{(Zeit}^2\text{)} \quad \text{(Gl.71)}$$

Die (theoretische) Varianz (Var) der Auflösezeiten ergibt sich entsprechend Gl.9:

$$\text{Var} = m_2 - m_1^2 = 1/(5 \cdot k_2^4) - 1/(9 \cdot k_2^4) = (1/(3 \cdot k_2^2))^2 \cdot 4/5$$

$$= 4/5 \cdot m_1^2 = 0.8 \cdot m_1^2 \qquad \text{(Zeit}^2\text{)} \quad \text{(Gl.72)}$$

Die (theoretische) **relative Dispersion** beträgt bei Vorgängen, die dem Quadratwurzelgesetz entsprechen:

$$\mathbf{Var/m_1^2 = 0.8} \qquad \text{(Zeit}^2\text{/Zeit}^2\text{)} \quad \text{(Gl.73)}$$

Kubikwurzelgesetz:

Der Erwartungswert der Auflösezeiten (m_1) beträgt nach Gl.46 für das Zeitgesetz in normierter Form:

$$m_1 = 1/(4 \cdot k_3) \qquad \text{(Zeit)}$$

Zur Berechnung des 2.(theoretischen) Momentes (m_2) der Auflösezeiten wird zunächst dF(t)/dt gebildet:

$$dF(t)/dt = d(1-(1-k_3 \cdot t)^3)/dt = 3 \cdot k_3 - 6 \cdot k_3^2 \cdot t + 3 \cdot k_3^3 \cdot t^2 \qquad \text{(Gl.74)}$$

Das 2.(theoretische) Moment lautet dann entsprechend Gl.7 und Einsetzen der Integrationsgrenzen o und $t_e = 1/k_3$:

$$m_2 = \int_o^{t_e} (t^2 \cdot 3 \cdot k_3 - t^2 \cdot 6 \cdot k_3^2 \cdot t + t^2 \cdot 3 \cdot k_3^3 \cdot t^2) \cdot dt$$

$$= \left[3 \cdot k_3 \cdot t^3/3 - 6 \cdot k_3^2 \cdot t^4/4 + 3 \cdot k_3^3 \cdot t^5/5 \right]_o^{t_e}$$

$$= \left[k_3 \cdot t^3 - 3/2 \cdot k_3^2 \cdot t^4 + 3/5 \cdot k_3^3 \cdot t^5 \right]_o^{t_e}$$

$$= k_3/k_3^3 - 3/2 \cdot k_3^2/k_3^4 + 3/5 \cdot k_3^3/k_3^5$$

$$= 1/k_3^2 \cdot (1-3/2+3/5) = (10-15+6)/(10 \cdot k_3^2)$$

$$= 1 / (10 \cdot k_3^2) \qquad \text{(Zeit}^2\text{)} \qquad \text{(Gl.75)}$$

Die (theoretische) Varianz (Var) der Auflösezeiten ergibt sich nach Gl.9

$$Var = m_2 - m_1^2 = 1/(k_3^2 \cdot 10) - 1/(k_3^2 \cdot 16) =$$

$$= 1/k_3^2 \cdot (1/10 - 1/16) = (1/(4 \cdot k_3))^2 \cdot 3/5 =$$

$$= 3/5 \cdot m_1^2 \qquad (Zeit^2) \qquad (Gl.76)$$

Die (theoretische) **relative Dispersion** beträgt bei Vorgängen, die dem Kubikwurzelgesetz entsprechen:

$$\mathbf{Var/m_1^2 = 3/5 = 0.6} \qquad (Zeit^2/Zeit^2) \qquad (Gl.77)$$

==========

Die experimentelleen relativen Dispersionen geben einen Hinweis, auf welches Zeitgesetz die Daten zu prüfen sind. Dabei ist folgende Zusammenstellung zu Grunde zu legen:

Dem Auflösegeschehen ist mit Hilfe der **relativen Dispersion (VT/MT^2)** versuchsweise das folgende Zeitgesetz zuzuordnen:

Vorgang 0.Ordnung ,bei $VT=1/3\ MT^2$,d.h. $VT/MT^2 = 0.333$

Vorgang 1.Ordnung ,bei $VT=MT^2$,d.h. $VT/MT^2 = 1$

(Weibull-Funktion, $\beta=1$)

Quadratwurzelgesetz ,bei $VT=4/5\ MT^2$,d.h. $VT/MT^2 = 0.8$

Kubikwurzelgesetz ,bei $VT=3/5\ MT^2$,d.h. $VT/MT^2 = 0.6$

"überhöhte e-Funktion",bei $VT>MT^2$,d.h. $VT/MT^2 > 1$

(Weibull-Funktion, $\beta<1$)

"sigmoide e-Funktion",bei $VT<MT^2$,d.h. $VT/MT^2 < 1$

(Weibull-Funktion, $\beta>1$)

Für eine mögliche Zuordnung der Zeitgesetze wird die aus Daten geschätzte relative Dispersion mit den angegebenen Richtwerten der theoretischen relativen Dispersion verglichen.

Die Unterstellung einer "sigmoiden e-Funktion" ist angebracht, wenn ein dementsprechendes Auflöseprofil ersichtlich ist.

6. Herleitung von Zusammenhängen, Rechenprogramme und Tabellen

T A F E L I

Varianz der Auflösezeiten und Berechnungsmöglichkeiten

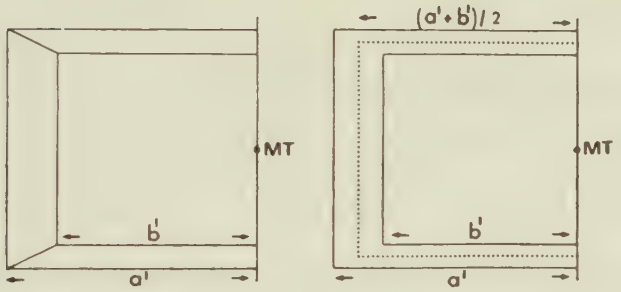


Abb.8: links: Aufsicht eines quadratischen Pyramidenstumpfes mit den parallelen Flächen a'^2 und b'^2
rechts: Aufsicht eines quadratischen Quaders mit den parallelen Flächen $((a' + b')/2)^2$

Abb.8 zeigt Aufsichten der Pyramidenstümpfe (links) bzw. Quader (rechts), wobei a' und b' bzw. (a'+b')/2 die Seitenlängen der aufeinanderfolgenden parallelen quadratischen Flächen von Pyramidenstümpfen bzw. Quadern sind. M_i sind die Höhen der an den Mittelwert der Auflösezeiten grenzenden geometrischen Körper, deren Volumina sich wie folgt berechnen:

$$V_{Pyramidenstumpf} = M_i/3 \cdot (a'^2 + a' \cdot b' + b'^2) \text{ (Volumen)} \quad \text{(Gl.78)}$$

$$V_{Quader} = M_i \cdot ((a'+b')/2)^2$$

$$= M_i/4 \cdot (a'^2 + 2 \cdot a' \cdot b' + b'^2) \text{ (Volumen)} \quad \text{(Gl.79)}$$

Die Differenz

$$dV = V_{Pyramidenstumpf} - V_{Quader} =$$

$$= M_i \cdot (a'^2 + a' \cdot b' + b'^2)/3 - (a'^2 + 2 \cdot a' \cdot b' + b'^2)/4)$$

$$= M_i/3 \cdot ((a'-b')/2)^2 \quad \text{(Volumen)} \quad \text{(Gl.80)}$$

stellt ein Volumen dV entsprechend einer Pyramide mit der Grundfläche $((a'-b')/2)^2$ und der Höhe M_i dar. Um diesen Betrag wird jeweils das Volumen eines Pyramidenstumpfes zu klein gefunden, wenn mit der Quaderformel (Gl.79) gerechnet wird. Der relative Fehler der sich für dV im Bezug auf $V_{Pyramidenstumpf}$ ergibt hängt entsprechend der Formel

$$dV/V_{Pyramidenstumpf} = (a'-b')^2/(4 \cdot (a'^2 + a' \cdot b' + b'^2)) \quad \text{(Gl.81)}$$

von dem Verhältnis der Seitenlängen a'und b'aufeinanderfolgender paralleler Flächen ab:
Wenn b'von 0 bis a'wächst, dann fällt der relative Fehler $dV/V_{Pyramidenstumpf}$ von 1/4 auf 0.

T A F E L II

Berechnung der Varianz der Auflösezeiten aus M_o, MT und $\hat{m}_2$

Ausgehend von den Schätzwerten M_o, MT, $\hat{m}_2$

$$M_o = \sum_1^n M_i \qquad \text{(Menge)}$$

$$MT = \sum_1^n \bar{t}_i \cdot M_i / M_o \qquad \text{(Zeit)}$$

$$\hat{m}_2 = \sum_1^n \bar{t}_i^2 \cdot M_i / M_o \qquad \text{(Zeit}^2\text{)}$$

und der Varianz der Auflösezeiten (entsprechend der Quaderformel):

$$VT = \sum_1^n (\bar{t}_i - MT)^2 \cdot M_i / M_o \qquad \text{(Zeit}^2\text{)}$$

ergibt sich nach Umformen und Einsetzen

$$VT = \sum_1^n \bar{t}_i^2 \cdot M_i / M_o - 2 \cdot MT \cdot \sum_1^n \bar{t}_i \cdot M_i / M_o + MT^2 \cdot \sum_1^n M_i / M_o$$

$$= \hat{m}_2 - 2 \cdot MT \cdot MT + MT^2$$

$$= \hat{m}_2 - MT^2 \qquad \text{(Zeit}^2\text{)}$$

T A F E L III

BASIC Statements zur Berechnung des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten

```
 10 DIM T(50),Y(50)
 20 INPUT T(1),Y(1)
 30 S1=S2=S3=0
 40 I=2
 50 INPUT T(I),Y(I)
 60 IF T(I)=-1 THEN 120
 70 S1=S1+(Y(I)-Y(I-1))
 80 S2=S2+(T(I-1)+T(I))/2*(Y(I)-Y(I-1))
 90 S3=S3+((T(I-1)+T(I))/2)^2*(Y(I)-Y(I-1))
100 I=I+1
110 GOTO 50
120 N=I-1
130 M0=S1
140 M1=S2/S1
150 M2=S3/S1
160 V=M2-M1^2
170 R=0
180 FOR I=2 TO N
190 G1=(T(I-1)-M1)^2
200 G2=(T(I)-M1)^2
210 R=R+(Y(I)-Y(I-1))/3*(G1+(G1*G2)^1/2+G2)
220 NEXT I
230 V=R/M0
240 END
```

Die Berechnung der Momente erfolgt pragmatisch nach der ABC-Regel (79) aus den experimentellen Daten. Die Summation kann fortlaufend für die Meßwerte Y(I) durchgeführt werden. Die Intervallmitte zweier Meßwerte (T(I-1)+T(I))/2 wird zur Berechnung benutzt. Der Endwert ergibt sich als S1, die Fläche ABC als S2. Der Mittelwert der Auflösezeiten (M1) und das Moment 2.Ordnung (M2) werden in den Zeilen 140 und 150 berechnet, die Varianz der Auflösezeiten zum einen in Zeile 160 und zum anderen in den Zeilen 170 bis 230. Die zweite Version der Berechnung der Varianz der Auflösezeiten folgt der in Abbildung 2 gegebenen (zweidimensionalen) Darstellung der Summe quadratischer Pyramidenstümpfe.

T A F E L IV

BASIC Statements zur Durchführung des LEVY-Plots

```
 10  DIM S(50),N(50),T(50),M(50),X(50)
 20  INPUT N1,N2
 30  FORI=1 TO N1
 40  INPUT S(I),N(I)
 50  NEXT I
 60  FOR I=1 TO N2
 70  INPUT T(I),M(I)
 80  NEXT I
 90  FOR I=1 TO N1
100  FOR J=2 TO N2
110  IF M(J-1)<=N(I) AND M(J)>=N(I) THEN 130
120  NEXT J
130  X(I)=(N(I)-M(J-1))*(T(J)-T(J-1))/(M(J)-M(J-1))
          +T(J-1)
140  NEXT I
150  C=D=E=F=G=0
160  INPUT N3,N4
170  FOR I=N3 TO N4
180  C=C+S(I)
190  D=D+X(I)2
200  E=E+S(I)2
210  F=F+X(I)
220  G=G+S(I)*X(I)
230  NEXT I
240  H=C/(N4-N3+1)
250  I=D/(N4-N3+1)
260  B=(G-H*D)/(E-H*G)
270  A=I-B*H
280  J=(G-H*D)/(F-I*D)
290  R=SQR(B*J)
END
```

In den Zeilen 30 bis 80 werden die zu transformierenden Daten des Experiments (Kurve 1, N1 = Anzahl der Wertepaare, S(I) = Zeit, N(I) = Menge) und die Daten der Referenzkurve (Kurve 2, N2 = Anzahl der Wertepaare, T(I) = Zeit, M(I) = Menge) eingegeben. Die den N(I)-Werten der Kurve 1 auf der linear interpolierten Kurve 2 entsprechenden Zeiten X(I) werden in den Zeilen 90 bis 140 berechnet. Die lineare Korrelation der transformierten Zeiten X(I) mit den Ausgangszeiten S(I) wird in den Zeilen 150 bis 290 durchgeführt. B (in Zeile 260) ist die Steigung, A (in Zeile 270) ist der Achsenabschnitt und R (in Zeile 290) der Korrelationskoeffizient der Eichgeraden für die Zeittransformation, die beide Kurven zur Deckung bringt.

T A F E L V

Herleitung der Linearisierung der Weibull-Funktion

Die Weibull-Funktion

$$M(t) = M_o \cdot (1 - e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}}) \qquad \text{(Gl.50)}$$

ergibt nach Umformen und Substitution von
$g(t) = M(t)/M_o$
(g(t)=gelöster Mengenanteil zur Zeit t)

$$1 - g(t) = e^{-(t/t_{63.2\%})^{\beta}} \qquad \text{(Gl.82)}$$

Doppeltes Logarithmieren und Umformen führt über
$\ln(1-g(t)) = -(t/t_{63.2\%})^{\beta}$ zu

$$\log(-\ln(1-g(t))) = \beta \cdot \log(1/t_{63.2\%}) + \beta \cdot \log t \qquad \text{(Gl.83)}$$

Dies entspricht der Geradengleichung

$$y = a + b \cdot x$$

mit $b = \beta$, $x = \log t$ und $a = \beta \cdot \log(1/t_{63.2\%})$

Die kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) läßt sich berechnen nach

$$t_{63.2\%} = 10^{-(b/a)} \qquad \text{(Gl.84)}$$

Auftragen der transformierten experimentellen Daten log(-ln(1-g(t))) gegen log t führt bei Werten, die der RRSBW-Verteilung entsprechen, zu einem linearen Zusammenhang mit der **Steigung** β und dem **Achsenabschnitt a.** Gegebenenfalls sind die experimentellen Zeiten t_{exp} der Freisetzungsdaten um eine Verzugszeit für den Beginn des Auflösevorganges t_{lag} zu korrigieren:

$$t = t_{exp} - t_{lag} \qquad \text{(Gl.85)}$$

T A F E L VI

BASIC Statements zur Parametrisierung von Auflösekurven mit Hilfe der Weibull-Funktion

```
 10 INPUT N                                  Anzahl der Wertepaare
 20 FOR I=1 TO N
 30 INPUT T(I),Y(I)                                 Zeit,Menge
 40 NEXT I
 50 INPUT T1                                      Verzugszeit
 60 INPUT Y1                                    Endwert Menge
 70 FOR I = 1 TO N
 80 U(I) = T(I)-T1                                Zeitkorrektur
 90 V(I) = Y(I)/Y1                              Normierung Menge
100 X(I) = LOG U(I)                           Transformation Zeit
110 Z(I) = LOG(LN(1/(1-V(I))))               Transformation Menge

120 W(I) = (LN(1/(1-V(I)))*(1-V(I)))^2  Gewichtung Menge[1)]
130 NEXT I
140 A=B=C=D=E=0
150 FOR I = 1 TO N
160 A=A+W(I)
170 B=B+W(I)*X(I)*Z(I)
180 C=C+W(I)*X(I)
190 D=D+W(I)*Z(I)
200 E=E+W(I)*X(I)^2
210 NEXT I
220 B1=(A*B-C*D)/(A*E-C^2)          Steigung b = Formfaktor ß
230 A1=(D-B1*C)/A                                  Interzept a

240 T2=10^-(A1/B1)                  kennzeichnende Zeit(t63.2%)
250 SCALE -0.1*T(N),1.1*T(N),-0.1*Y1,1.1*Y1
260 XAXIS 0,T(N)/2,0,T(N)
270 YAXIS 0,Y1/2,0,Y1
280 FOR I = 1 TO N
290 PLOT T(I),Y(I),1
300 CPLOT -0.3,-0.3
310 LABEL(*)"*"
320 NEXT I
330 FOR X=0 TO T(N)-T1 STEP T(N)/100

340 W=(X/T2)^B1
350 Y=Y1*(1-EXP-W)
360 PLOT X+T1,Y
370 NEXT I
380 PEN
390 END
```

[1)] durch die Gewichtung der Daten werden die den mittleren Teil des Auflösegeschehens beschreibenden Meßwerte stärker berücksichtigt (33).

T A F E L VII

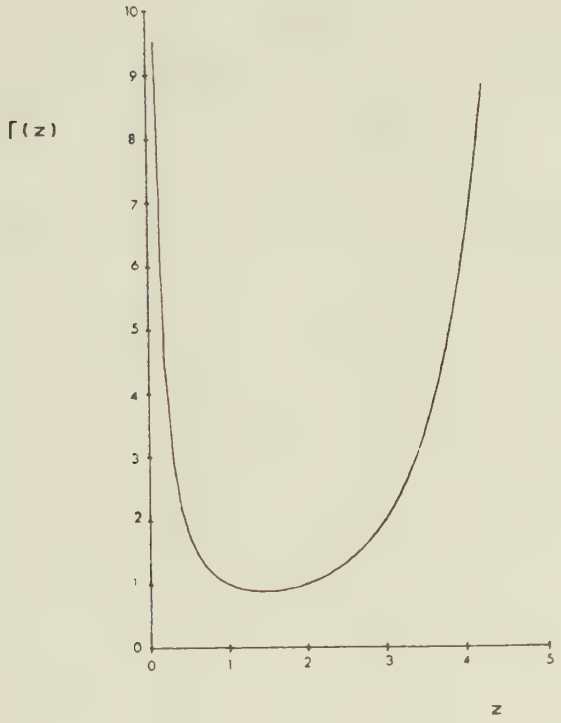
Tabellierte Werte der Gamma-Funktion

x	Γ(x)	x	Γ(x)	x	Γ(x)	x	Γ(x)
1.00	1.00000	1.25	0.90640	1.50	0.88623	1.75	0.91906
01	0.99433	26	0.90499	51	0.88659	76	0.92137
02	0.98884	27	0.90250	52	0.88704	77	0.92376
03	0.89355	28	0.90072	53	0.88757	78	0.92623
04	0.97844	29	0.89904	54	0.88818	79	0.92877
1.05	0.97350	1.30	0.89747	1.55	0.88887	1.80	0.93138
06	0.96874	31	0.89600	56	0.88964	81	0.93408
07	0.96415	32	0.89464	57	0.89049	82	0.93685
08	0.95973	33	0.89338	58	0.89142	83	0.93969
09	0.95546	34	0.89222	59	0.89243	84	0.94261
1.10	0.95135	1.35	0.89155	1.60	0.89352	1.85	0.94561
11	0.94740	36	0.89018	61	0.89352	86	0.94869
12	0.94359	37	0.88931	62	0.89592	87	0.95184
13	0.93993	38	0.88854	63	0.89724	88	0.95507
14	0.93624	39	0.88785	64	0.89864	89	0.95838
1.15	0.93304	1.40	0.88726	1.65	0.90012	1.90	0.96177
16	0.92980	41	0.88676	66	0.90167	91	0.96523
17	0.92670	42	0.88636	67	0.90330	92	0.96877
18	0.92373	43	0.88604	68	0.90500	93	0.97240
19	0.92089	44	0.88518	69	0.90678	94	0.97610
1.20	0.91817	1.45	0.88566	1.70	0.90864	1.95	0.97988
21	0.91558	46	**0.88560**	71	0.91057	96	0.89374
22	0.91311	47	0.88563	72	0.91258	97	0.98768
23	0.91075	48	0.88575	73	0.91467	98	0.99171
24	0.90852	49	0.88595	74	0.91683	99	0.99581
1.25	0.90640	1.50	0.88623	1.75	0.91906	2.00	1.00000

T A F E L VIII

Verlauf der Gamma-Funktion im Bereich z>0.1 bis z=4.4

$$\Gamma(z) = \int_0^\infty y^{(z-1)} \cdot e^{-z} \cdot dy$$



T A F E L IX

Tabellierung des Zusammenhanges von MT und VT, den Parametern B und $t_{63.2\%}$ der Weibull-Funktion und Werten der Gamma-Funktion

VT/MT^2	B	$f_t = MT/t_{63.2\%}$
00	0	0
$184.755\ 10^3$	0.1	$(1/3.6288)\ 10^{-6}$
5.00	0.5	0.50
3.09	0.6	0.66
2.14	0.7	0.79
1.59	0.8	0.88
1.40	0.85	0.92
1.24	0.9	0.95
1.11	0.95	0.98
1.00	**1.0**	**1.00**
0.91	1.05	1.02
0.83	1.1	1.04
0.76	1.15	1.05
0.71	1.2	1.06
0.65	1.25	1.07
0.60	1.3	1.08
0.52	1.4	1.10
0.46	1.5	1.11
0.41	1.6	1.12
0.37	1.7	1.12
0.33	1.8	1.13
0.30	1.9	1.13
0.27	2.0	1.13
0.25	2.1	1.13
0.23	2.2	1.13
0.21	2.3	1.13
0.20	2.4	1.13
0.18	2.5	1.13
0.13	3.0	1.12
0.08	4.0	1.10
0.05	5.0	1.09
0.01	10.0	1.05

C ERGEBNISSE DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN

I. Rekonstruktion von Auflöseprofilen mit Hilfe des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten

Eine parametrische Beschreibung von Auflösekurven erbringt vor allem den Vorteil der Datenreduktion. Wie im methodischen Teil der Arbeit hergeleitet, lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten der einfachen Zeitgesetze wie Vorgänge nullter und erster Ordnung, Quadrat- und Kubikwurzelgesetz allein mit Hilfe des Mittelwertes der Auflösezeiten schätzen, während bei der Weibull-Funktion zur Schätzung der Kurvenparameter zusätzlich die Varianz der Auflösezeiten benötigt wird.
Die Darstellung der Kurvenverläufe mit Hilfe der geschätzten Parameter ermöglicht es zu untersuchen, ob eines der angesprochenen Zeitgesetze die experimentellen Daten befriedigend beschreiben kann.
Eine mögliche Zuordnung erfolgt zunächst unter rein deskriptiven Gesichtspunkten, d.h. es wird zunächst nichts über zugrundeliegende physikalisch-chemische Mechanismen der Wirkstoffauflösung ausgesagt. Eine Begründung für die Unterstellung eines Zeitgesetzes ist a posteriori möglich und gegebenenfalls angebracht; sie muß auch aus dem Wissen um die galenische Konzeption der untersuchten Zubereitung und die verwendeten Auflösebedingungen gerechtfertigt werden.

1. Freisetzung entsprechend Vorgang nullter Ordnung

In Abb.9 sind experimentelle Daten (*) für die Freisetzung von Theophyllin aus Einbettungs-Tabletten[1)] bei Verwendung des Tablettenzerfallstesters nach USP bzw. PH.Eur. als Auflösemodell dargestellt. Die eingezeichneten Kurvenverläufe entsprechen den Zeitgesetzen nullter Ordnung (o) und erster Ordnung (1), dem Quadratwurzel (2)- und Kubikwurzel (3)- Gesetz.

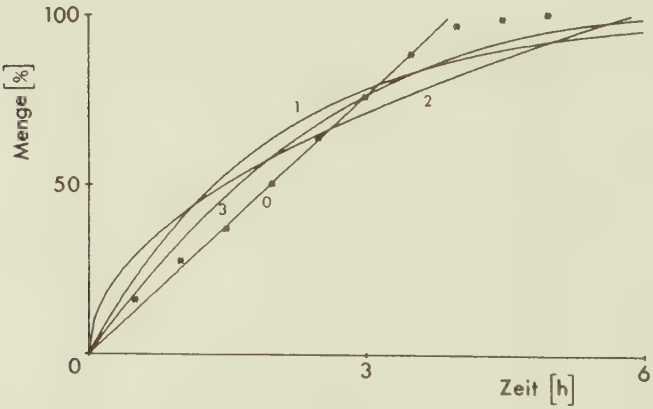


Abb.9: Freisetzung von Theophyllin (*) aus Einbettungstabletten und geschätzte Kurvenverläufe entsprechend Vorgängen nullter (o) und erster (1) Ordnung bzw.nach dem Quadratwurzel (2)- und dem Kubikwurzel (3)- Gesetz, Tablettenzerfallstester (Parameterschätzung mit Hilfe von M_o und MT)

---

1) Unter Einbettungs-Arzneiformen werden im folgenden Zubereitungen verstanden, die den Wirkstoff in mehr oder weniger schlecht lösliche Hilfsstoffe eingebettet enthalten und ihn in Abhängigkeit von der mechanischen Belastung und der Löslichkeit der Hilfsstoffe mit oder ohne Erosion freisetzen.

Zur Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten der Zeitgesetze wurde die experimentell ermittelte mittlere Auflösezeit herangezogen.
Es ist offensichtlich, daß ein Auflösevorgang nullter Ordnung der experimentell ermittelten Punktefolge (*) sehr nahe kommt. Dies ist entsprechend der relativen Dispersion $VT/MT^2 = 1.45/1.18^2 = 0.37$ (Richtwert = 0.333) zu erwarten. In Tab.1 sind die nach verschiedenen Möglichkeiten berechneten mittleren Auflösezeiten (MT) und Geschwindigkeitskonstanten (k_o) zusammengestellt:

Tab.1: MT-und k_o-Werte für die Freisetzung von Theophyllin aus Einbettungs-Tabletten entsprechend Abb.9

	$k_o = M_o/(2\,MT)$
a) $MT = ABC/M_o = 198/100 = 1.98$ (h)	$k_o = 100/(2 \cdot 1.98) = 25.3$ (%/h)
b) $MT = t_{50\%} = 1.98$ (h)	$k_o = 100/(2 \cdot 1.98) = 25.3$ (%/h)
c) $MT = t_e/2 = 4/2 = 2$ (h)	$k_o = 100/(2 \cdot 2) = 25.0$ (%/h)

Alle Möglichkeiten zur Schätzung des Mittelwertes der Auflösezeiten MT und der Geschwindigkeitskonstanten k_o ergeben praktisch identische Resultate. Die erodierbare Einbettungs-Tablette hydrophiler-lipophiler Konzeption mit hohem Wirkstoffanteil (60%) wird beim Auflösevorgang durch die mechanische Belastung (22 mm Hub der Schwimmer beim Tablettenzerfallstest) abgebaut, wobei die Erosion mit fortschreitender Zeit rascher erfolgt.

Untersuchungsmaterial: Solosin-retard-Filmtabletten
Zusammensetzung und Herstellung: Seite 147
Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 169 ff, Tab. 36

2. Freisetzung entsprechend Vorgang erster Ordnung

Die Freisetzung von Molsidomin (*) aus Einbettungs-Mikrotabletten, Zubereitung 4 (71), läßt sich wie in Abb.10 dargestellt durch einen monoexponentiellen Vorgang beschreiben.

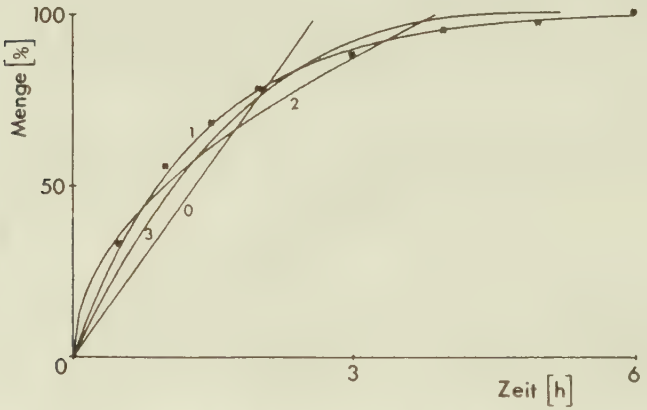


Abb.10: Freisetzung von Molsidomin (*) aus Einbettungs-Mikrotabletten und geschätzte Kurvenverläufe entsprechend Vorgängen nullter (o) und erster (1) Ordnung bzw. nach dem Quadratwurzel (2)- und Kubikwurzel (3)-Gesetz, Sartorius Lösemodell (Parameterschätzung mit Hilfe von MT)

Dementsprechend ist auch die relative Dispersion VT/MT^2 = $1.65/1.32^2$ = 0.95 nahe dem Richtwert 1. Der Auflöseversuch wurde im Sartorius-Lösemodell durchgeführt. Die mit Hilfe der durch Planimetrie (ABC/M_o) bestimmten mittleren Auflösezeit geschätzte Geschwindigkeits-konstante k_1 = 1/MT wird zur Beschreibung des Auflösegeschehens benutzt:

$$M(t) = M_o \cdot (1 - e^{-t/MT}) \qquad \text{(Menge)} \qquad \text{(Gl.87)}$$

Die Möglichkeit mit Hilfe der Zeit für 63.2 %-ige Auflösung MT und k_1 zu schätzen liefert, wie die Ergebnisse in Tab.2 zeigen, ein sehr ähnliches Ergebnis. Die Einpunktmethode wird aber zu einem wesentlich zufälligeren Ergebnis führen, als die Methode, die über die Fläche ABC die gesamte in der Meßreihe enthaltene Information verwendet.

Tab.2: MT-und k_1-Werte für die Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrotabletten entsprechend Abb.10

a) $MT = ABC/M_0 = 135/102 = 1.32$ (h) $k_1 = 1/MT = 1/1.32 = 0.76$ (h^{-1})

b) $MT = t_{63.2\%} = 1.24$ (h) $k_1 = 1/MT = 1/1.24 = 0.81$ (h^{-1})

Die Mikrotabletten bleiben, wie rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abb.11 vor dem Auflöseversuch und Abb.12 nach ca. 60 %-iger Wirkstofffreisetzung) zeigen, in ihrer Form weitgehend erhalten. Eine geänderte Oberfläche und Porenbildung ist erkennbar. Die hauptsächlich aus lipophilen Bestandteilen (50 Gew.-%) und schwerlöslichem Zuschlagstoff (46 Gew.-%) zusammengesetzte Zubereitung erlaubt keinen wesentlichen Abbau der Matrix. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt über Porenkanäle.

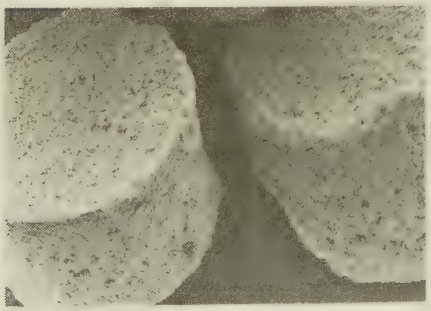


Abb.11: vor

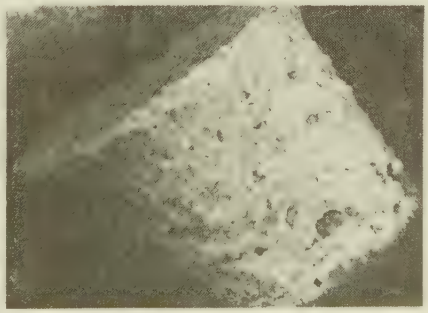


Abb.12: nach (60%) Liberation

Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrotabletten im Sartorius-Lösemodell (REM-Aufnahmen)

Untersuchungsmaterial: Einbettungs-Mikrotabletten, Zubereitung (4)
Zusammensetzung und Herstellung: Seite 146
Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse: Seite 158, Tab. 27

3. Freisetzung entsprechend Quadratwurzelgesetz

Das Quadratwurzelgesetz beschreibt die Molsidominfreisetzung (*) aus Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (1), mit Hilfe der Drehkolben-Methode (32) recht gut (siehe Abb.13).

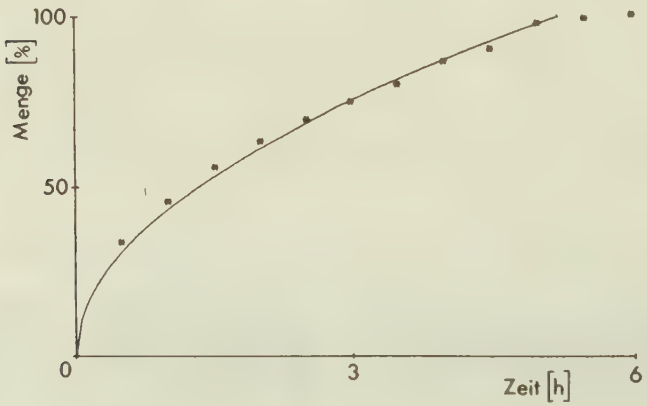


Abb.13: Freisetzung von Molsidomin (*) aus Einbettungs-Tabletten und Kurvenverlauf entsprechend dem Quadratwurzelgesetz, Drehkolben-Methode (Parameterschätzung mit Hilfe von M_o und MT)

Die relative Dispersion $VT/MT^2 = 2.56/1.76^2 = 0.83$ läßt auch einen Auflösevorgang entsprechend dem Quadratwurzelgesetz erwarten (Richtwert = 0.8).
Die Geschwindigkeitskonstante k_2 wird mit Hilfe der mittleren Auflösezeit nach Gl.41 geschätzt. Auch die anderen Möglichkeiten ergeben ähnliche, in Tab.3 aufgeführte Resultate.

Tab.3: MT-und k_2-Werte für die Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Tabletten entsprechend Abb.13

		$k_2=M_o/(3\cdot MT)^{1/2}$
a)	$MT=176/100=1.76$ (h)	$k_2=100/(3\cdot 1.76)^{1/2}=43.5$ (%/$h^{1/2}$)
b)	$MT=t_{57.7\%}=1.60$ (h)	$k_2=100/(3\cdot 1.60)^{1/2}=45.6$ (%/$h^{1/2}$)
c)	$MT=t_e/3=5/3=1.67$ (h)	$k_2=100/(3\cdot 1.67)^{1/2}=44.7$ (%/$h^{1/2}$)

Die Einbettungs-Tablette lipo-hydrophiler Konzeption wird durch die "drastischen" Liberationsbedingungen (100 g Glaskugeln, 15 UPM) nach und nach abgebaut, wobei der in der Tablettenmatrix dispergierte Wirkstoff in Lösung geht.

Untersuchungsmaterial:Corvaton-retard Tabletten, Zubereitung (1)
Zusammensetzung und Herstellung: Seite 146
Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse: Seite 164, Tab. 33

4. Freisetzung entsprechend Kubikwurzelgesetz

Die theophyllinhaltigen Einbettungs-Tabletten setzen den Wirkstoff entsprechend dem Kubikwurzelgesetz frei, wenn die offizinelle Rührblatt-Methode zur Ermittlung des Auflöseverhaltens eingesetzt wird. Die relative Dispersion $VT/MT^2 = 11.81/4.38^2 = 0.63$ weist auf einen Auflösevorgang entsprechend dem Kubikwurzelgesetz (Richtwert = 0.6).
Abb.14 zeigt den rekonstruierten Auflöseverlauf, wobei die Geschwindigkeitskonstante k_3 mit Hilfe der mittleren Auflösezeit nach Gl.47 geschätzt wird, im Vergleich mit den experimentellen Daten (*).

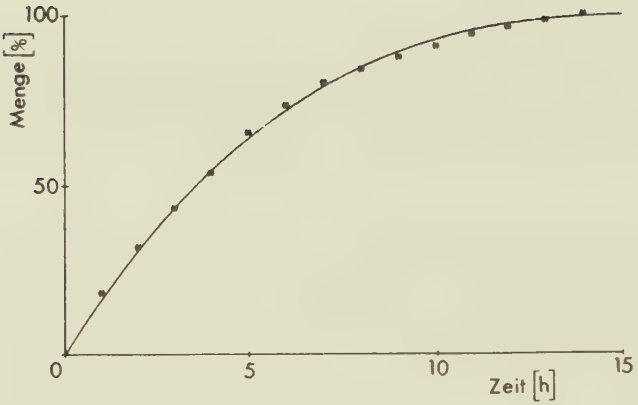


Abb.14: Freisetzung von Theophyllin (*) aus Einbettungs-Tabletten und geschätzter Kurvenverlauf entsprechend dem Kubikwurzelgesetz, Rührblatt-Methode, (Parameterschätzung mit Hilfe von M_o und MT)

Es lassen sich die in Tab.4 angegebenen Werte für die Geschwindigkeitskonstante k_3 ermitteln:

Tab.4: MT-und k_3-Werte für die Freisetzung von Theophyllin aus Einbettungs-Tabletten entsprechend Abb.14

	$k_3=M_o^{1/3}/(4\cdot MT)$
a) $MT=ABC/M_o=432/100=4.32$ (h)	$k_3=100^{1/3}/(4\cdot 4.32)=$ $= 0.27$ ($\%^{1/3}$/h)
b) $MT=t_{57.8\%}=4.33$ (h)	$k_3=100^{1/3}/(4\cdot 4.33)=$ $= 0.27$ ($\%^{1/3}$/h)
dagegen:	
c) $MT=t_e/4=14/4=3.5$ (h)	$k_3=100^{1/3}/(4\cdot 3.5)=$ $= 0.33$ ($\%^{1/3}$/h)

Methode c) ist am unsichersten, da der Endpunkt der Auflösung praktisch nicht genau genug ermittelt werden kann. Im vorliegenden Beispiel ist der angenommene Endpunkt von 14 Stunden offensichtlich nicht das Ende der Freisetzung. Verwendet man für k_3 den Wert von 4.33 h, so wäre t_e = 17.34 h. Die experimentelle Untersuchung wurde offensichtlich zu früh abgebrochen.
Das Ergebnis dieses Auflöseversuches läßt die Interpretation zu, daß die für die Auflösung zur Verfügung stehende Oberfläche mit fortschreitender Zeit abnimmt. Diese, der Konzeption des Kubikwurzelgesetzes entsprechende Voraussetzung, ist bei der untersuchten Zubereitung abhängig von den Liberationsbedingungen, denn bei der Prüfung derselben Zubereitung mit Hilfe des Tablettenzerfallstesters resultiert ein Freisetzungsvorgang nullter Ordnung. Der Grund dafür sind die beim Tablettenzerfallstesters aggressiveren mechanischen und hydrodynamischen Bedingungen verglichen mit der Rührblatt-Methode.

Untersuchungsmaterial:Solosin-retard Filmtabletten
Zusammensetzung und Herstellung: Seite 147
Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 169 ff, Tab. 36

5. **Freisetzung entsprechend Weibull-Funktion**
-Vergleich von RRSBW-Netz mit Momentenanalyse-

Wie Abb.15 zeigt, lassen sich bei Einbettungs-Mikrokugeln (73) mit dem Wirkstoff Molsidomin, Zubereitungen (1), (2), (3) und (4), die im Sartorius-Lösemodell erzeugten Auflöseprofile mit Hilfe der Weibull-Funktion parametrisch beschreiben.

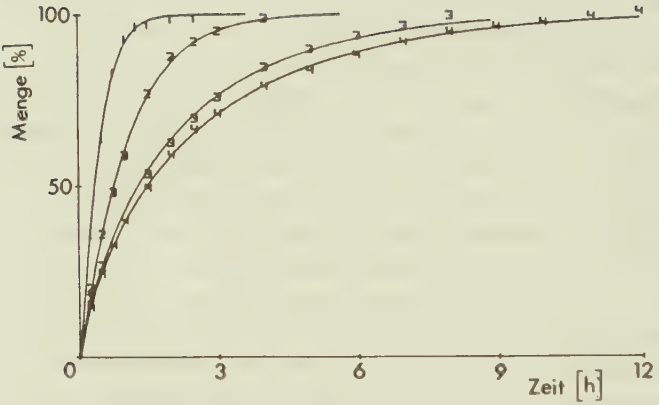


Abb.15: Parametrische Beschreibung der Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrokugeln, Zubereitungen(1)bis(4), mit Hilfe der Weibull-Funktion, Sartorius-Lösemodell
(Parametrisierung mit Hilfe des RRSBW-Netzes)

Die Parameter kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und Formfaktor (ß) werden nach entsprechender Transformation durch lineare Korrelation der experimentellen Daten berechnet (siehe Tafel V und VI).
In Tab.5 sind zusätzlich zu den Parametern $t_{63.2\%}$ und ß die experimentell ermittelten Mittelwerte (MT) und Varianzen (VT) der Auflösezeiten für die vier Zubereitungen aufgelistet.

Tab.5: Parameter für die Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikokugeln entsprechend Abb.15 -Vergleich RRSBW-Netz und Momentenanalyse-

Zubereitung	(1)	(2)	(3)	(4)
$t_{63.2\%}$ (h)	**0.48**	**1.07**	**1.96**	**2.31**
ß	**1.22**	**1.08**	**0.86**	**0.82**
MT (h)	0.44	0.99	1.94	2.45
VT (h^2)	0.13	0.70	3.62	6.95
VT/MT^2	0.67	0.71	0.96	1.16
ß(Momente)	**1.25**	**1.20**	**1.02**	**0.95**
f_t	1.07	1.06	1.02	0.97
$t_{63.2\%}$**(Momente)** (h)	**0.47**	**1.05**	**1.98**	**2.38**

Die relative Disperison VT/MT^2 sind ebenfalls in Tab.5 angegeben und führen mit Hilfe des in Tafel IX tabellierten Zusammenhanges zu geschätzten Werten der Formfaktoren **ß(Momente)** und über den Faktor f_t entsprechend Gl.62 und 63 zu den in der letzten Zeile von Tab.5 angegebenen kennzeichnenden Zeiten ($t_{63.2\%}$**(Momente)**) der unterstellten Weibull-Funktion.

Wie Abb.16 zeigt, ergeben auch die mit Hilfe des Mittelwertes (MT) und der Varianz (VT) der Auflösezeiten geschätzten Parameter kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%(Momente)}$) und Formfaktor (ß(Momente)) ausreichend gute Anpassungen der unterstellten Weibull-Funktion an die experimentellen Daten.

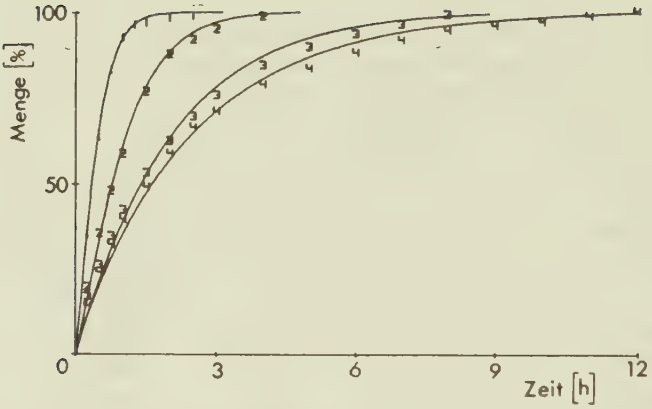


Abb.16: Parametrisierung der Molsidomin-Freisetzung aus Einbettungs-Mikrokugeln, Zubereitungen (1)bis(4), mit Hilfe der Weibull-Funktion, Sartorius-Lösemodell
(Parameterschätzung mit Hilfe von MT und VT)

Untersuchungsmaterial: Molsidomin-Einbettungs-Mikrokugeln
Zubereitungen (1) bis (4)
Zusammensetzung und Herstellung: Seite 145
Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 157, Tab. 26

II. Auflöseverhalten und Formulierungsfaktoren

Für die galenische Entwicklung und Qualitätssicherung von Arzneimitteln ist es von entscheidender Bedeutung zu erfahren, welche Einflüsse Formulierungsfaktoren z.B. auf die Wirkstofffreisetzung aus festen Zubereitungen haben. Zu den Formulierungsfaktoren zählen u.a. die Zusammensetzung der Arzneizubereitung, insbesondere der Mengenanteil bzw. die Qualität eines galenisch wichtigen Bestandteiles der Rezeptur, oder Varianten des Herstellungsverfahren in Form geänderter Verfahrensschritte.
Im folgenden werden an einigen Beispielen Zusammenhänge aufgezeigt, die zum einen den globale Parameter der mittleren Auflösezeit und zum anderen die Profile von Auflösekurven mit Formulierungsfaktoren in Beziehung setzen. Verschiedene galenische Konzeptionen werden zu diesem Zweck in die Untersuchungen einbezogen:
Mikrokapseln (Diffusions-Pellets) mit dem Wirkstoff Molsidomin
(Zusammensetzung: Seite 144, Herstellung: Seite 144),
erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen
(Zusammensetzung: Seite 143, Herstellung: Seite 143),
Einbettungs-Mikrokugeln mit dem Wirkstoff Molsidomin
(Zusammensetzung: Seite 145, Herstellung: Seite 145),
Einbettungs-Mikrotabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin
(Zusammensetzung: Seite 146, Herstellung: Seite 146),
erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin
(Corvaton-retard-Tabletten, Seite 146),
erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Theophyllin
(Solosin-retard-Filmtabletten, Seite 147),
Filmtabletten mit dem Wirkstoff Pirlindol
(Euthym-Filmtabletten, Seite 147),
magensaftresistente Hartgelatinekapseln mit Toxerutin
(Herstellung: Seite 147).

1.0 Mittlere Auflösezeit und Formulierungsfaktoren

1.1 Mittlere Auflösezeit und Zusammensetzung von Mikrokapseln (Diffusions-Pellets)

In Abb.17 sind für die molsidominhaltigen Mikrokapselzubereitungen (1) bis (5) die im Sartorius Lösemodell ermittelten mittleren Auflösezeiten in Abhängigkeit von der jeweils aufgetragenen Filmmenge (% Filmtrockensubstanz) dargestellt.

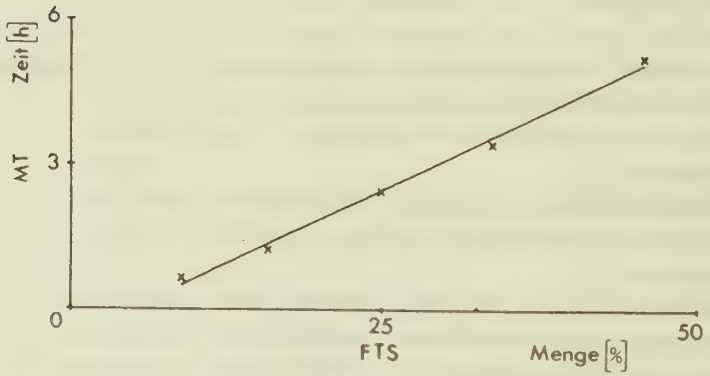


Abb.17: Zusammenhang zwischen mittlerer Auflösezeit (MT) und Menge (%) an Filmtrockensubstanz (FTS) bei Molsidomin-Mikrokapseln

Der resultierenden lineare Zusammenhang (r^2=0.993) stützt die Annahme, daß die Diffusion des von der Oberfläche der Trägerpellets aus in Lösung gehenden Wirkstoffs durch die Dicke der Filmhülle gesteuert wird.

Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen, Zubereitung (3), demonstrieren, daß sich während der Wirkstoffreisetzung bis zu deren Abschluß die Gestalt und Oberfläche der Mikrokapseln ständig ändert (Abb.18-20): Es bilden sich fortlaufend Poren, durch die Lösungsmedium eindringt und gelöster Wirkstoff und in Lösung gegangene Trägersubstanzen (Laktose, Stärke) in Gegenrichtung auswandern, so daß letztlich eine poröse, deformierte Hohlkugel aus Polymethacrylsäuremethylester zurück bleibt.
Bei der Porenbildung spielen sicher die in der Rezeptur der Kapselwand inkorporierten Pigmente (Talkum,Magnesiumstearat) eine entscheidende Rolle (19,41,49).

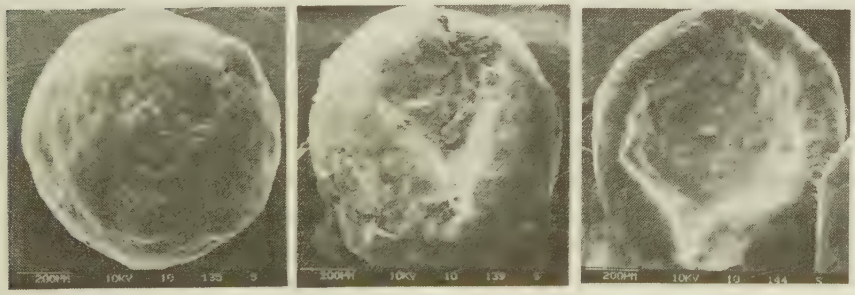


Abb.18 Abb.19 Abb.20

vor nach 2.5 nach 4.5 h

Freisetzung von Molsidomin aus Mikrokapseln im Sartorius-Lösemodell (REM-Aufnahmen)

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 159, Tab. 28

1.2 Experimentelle Prüfung der Additivität von mittleren Auflösezeiten

Bei Mischungen verschiedener Mikrokapselzubereitungen sollte sich die mittlere Auflösezeit der Mischung additiv aus den dosisanteilig gewichteten mittleren Auflösezeiten der Komponenten zusammensetzen; eine Forderung, die sich aus der Additivität von mittleren Verweildauern ergibt (72,73,75).

$$MT = \sum_{1}^{n} D_i \cdot MT_i \; / D \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(Gl.88)}$$

MT_i sind die mittleren Auflösezeiten der n Komponenten mit den Teildosen D_i, D ist die Gesamtdosis entprechend:

$$D = \sum_{1}^{n} D_i \qquad \text{(Menge)} \qquad \text{(Gl.89)}$$

Die Gültigkeit dieser Forderung wird überprüft durch Gegenüberstellung der mittleren Auflösezeiten von Mischungen, die gemäß der angegebenen Regel aus dem Mischungsverhältnis und den mittleren Auflösezeiten der Komponenten vorausberechnet sind, mit Ergebnissen, die für die Mischungen im Experiment ermittelt werden.
Dazu werden (3:1)-, (1:1)- und (1:3)-Mischungen der Mikrokapselzubereitungen (2) und (5) als Mikrokapselbereitungen (6), (7) und (8) untersucht.
Die Vorausberechnunmg der mittleren Auflösezeiten für die Zubereitungen (6),(7) und (8) ergibt folgende Werte:
Zubereitung (6): MT=1.22·3/4 + 5.16·1/4 = 2.21 (h)
Zubereitung (7): MT=1.22·1/2 + 5.16·1/2 = 3.19 (h)
Zubereitung (8): MT=1.22·1/4 + 5.16·3/4 = 4.18 (h)

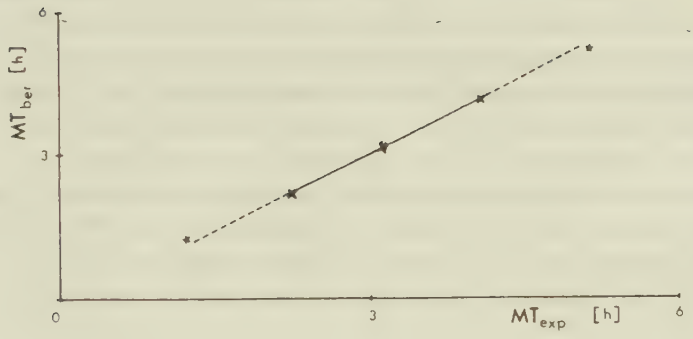


Abb.21: Zusammenhang zwischen vorausberechneten (ber) und experimentel ermittelten (exp) mittleren Auflösezeiten (MT) von Mikrokapselzubereitungen, * = Ausgangsmaterialien; x = Mischungen

Der in Abb.21 gezeigte lineare Zusammenhang (r^2 = 0.999) zwischen vorausberechneten und gemessenen mittleren Auflösezeiten hat eine Steigung von nahezu 1 (1.08) und geht praktisch durch den Nullpunkt (Interzept -0.22 h).
Zur Regressionsrechnung werden nur die Wertepaare (x) der Mischungen verwendet. Die mit (*) gekennzeichneten Wertepaare sind diejenigen der Ausgangszubereitungen und unterstützen die gefundene Identität von Vorhersage und Experiment.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 160 , Tab. 29

1.3 Mittlere Auflösezeiten und Zusammensetzung erodierbarer Einbettungs-Tabletten

Bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen ergeben sich jeweils lineare Zusammenhänge, wenn man für die Zubereitungen (2), (3) und (4) sowohl die mit der Rührblatt-Methode (RBM), im Sartorius-Lösemodell (SLM) als auch mit Hilfe des Tablettenzerfallstesters (TZT) ermittelten mittleren Auflösezeiten mit den in den Rezepturen enthaltenen Gewichtsanteilen an hydrophiler Komponente (Polyäthylenglykol) in Beziehung setzt (siehe Abb.22).

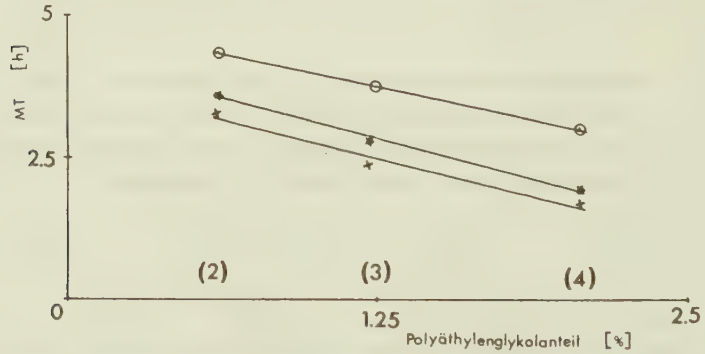


Abb.22: Zusammenhang zwischen mittlerer Auflösezeit MT und Menge hydrophiler Komponente bei carbocromenhaltigen Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (2), (3),(4), o = RBM, * = SLM, x = TZT

Im dargestellten Bereich steuert allein das Verhältnis von hydrophilem (Polyäthylenglykol) zu lipophilem Bestandteil (Äthylenglycol-Montansäure-Diester) der Zubereitung das Auflöseverhalten, gemessen an der mittleren Auflösezeit. Auf die exakte Dosierung dieser Komponenten, insbesondere des niedrigdosierten Polyäthylenglykols, ist deshalb bei der Herstellung derartiger Zubereitungen besonders zu achten:

Sie stellt einen kritischen, aber kalkulierbaren Faktor innerhalb der Flexibilitätscharakteristik (28) des Zusammenhanges von Auflöseverhalten und Zusammensetzung der Zubereitungen dar. Zubereitungen (1) und (5) lassen sich in den linearen Zusammenhang von Abb.22 nicht einordnen, weichen aber auch in ihrer Zusammensetzung von den Zubereitungen (2),(3) und (4) deutlich ab.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seiten 153-155, Tab. 23-25

1.4 Mittlere Auflösezeiten und Zusammensetzung von Einbettungs-Mikrokugeln

Molsidominhaltige Mikrokugeln (78) zeigen keine lineare Abhängigkeit der mittleren Auflösezeiten vom jeweiligen Mengenanteil an wasserlöslichen Bestandteilen der Rezeptur. Eine lineare Beziehung (r^2 = 0.972) besteht jedoch zwischen den Logarithmen der mittleren Auflösezeiten und dem kritischen Formulierungsfaktor (Polyäthylenglykol im Bereich von 10 bis 50%) (Abb.23).

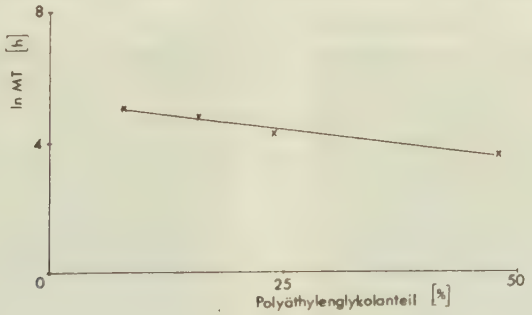


Abb.23: Zusammenhang zwischen den natürlichen Logarithmen der mittlerer Auflösezeit und der Menge an wasserlöslichen Bestandteilen der Einbettungs-Mikrokugeln, Zubereitung (1) bis (4)

Bei der Herstellung der Mikrokugeln wird zunächst der Wirkstoff in den geschmolzenen Trägermassen gelöst, bevor nach Ausformung zu gleichgroßen Tropfen die Masse zu Mikrokugeln erstarrt (NUKEM-Verfahren) (78). Dabei wird anders als bei den unter 1.1 angesprochenen Mikrokapseln der Wirkstoff auf die gesamte Kugelmasse verteilt.

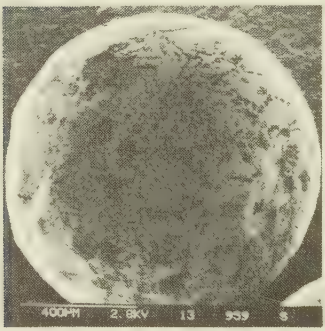


Abb.24: vor

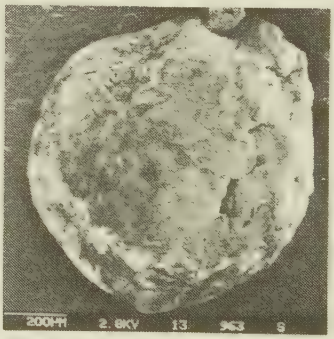


Abb.25: nach

Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrokugeln
REM-Aufnahmen, Zubereitung (1)

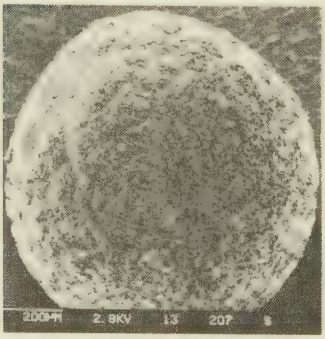


Abb.26 vor

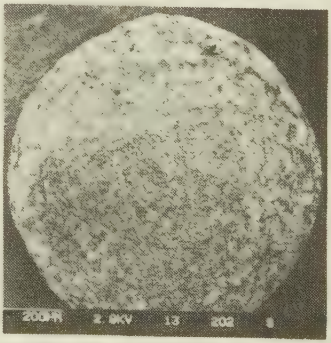


Abb.27: nach

Freisetzung von Molsidomion aus Einbettungs-Mikrokugeln
REM-Aufnahmen, Zubereitung (4)

Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen zeigen, daß die Zubereitungen (1) und (4) auf Grund des extremen Unterschieds an wasserlöslichen Bestandteilen - 48 Gew.% bei (1), 8 Gew.% bei (4) - sich bei der Wirkstofflibe-ration unterschiedlich verhalten:
Bei Zubereitung (1) (Abb.24, vor der Liberation) bleibt nach abgeschlossenem Auflösevorgang ein "zusammengefal-lener Kugelschwamm" zurück (Abb.25), während bei Zuberei-tung (4) (Abb.26) die Kugelform nach abgeschlossener Wirkstofffreisetzung (Abb.26) praktisch vollständig erhalten bleibt. Die Oberfläche erscheint zerklüftet, Porenkanäle deuten sich an (Abb.27).
Die Tatsache, daß sich ein linearer Zusammenhang nur bei halblogarithmischer Darstellung ergibt (Abb.23), könnte auf der sowohl qualitativ als auch quantitativ unterschiedlichen Zusammensetzung der Mikrokugeln basieren.

Liberationsbedingungen und Auflösedaten:
Seite 157, Tab. 27

Diese hier aufgezeigten linearen Zusammenhänge zwischen dem globalen Parameter mittlere Auflösezeit und Unter-schieden in der Zusammensetzung der Zubereitungen können als Regeln zum Handeln bei der Entwicklung und Qualitätssicherung derartiger Arzneizubereitungen angesehen werden. Dies gilt vor allem dann, wenn die ge-fundenen Zusammenhänge nicht nur für die Mittelwerte der Auflösezeiten gelten sondern auch die Form der Auflöse-kurven mit in Betracht ziehen. Dies wird im folgenden Kapitel diskutiert.

2.0 **Auflöseprofil und Formulierungsfaktoren**

Die Ergebnisse der letztbesprochenen Versuche zeigen, daß bei einer Serie ähnlich zusammengesetzter Zubereitungen deren Liberationseigenschaften - gemessen an der mittleren Auflösezeit - in typischer Weise von der Variablen Formulierungsfaktor abhängen.
Es kann weiterhin erwartet werden, daß bei derartigen "Familien von Zubereitungen" auch die Profile der Auflösekurven **ähnlich** sind, d.h. daß sie nach Transformation mit Hilfe der mittleren Auflösezeit identisch erscheinen, also **äquivalent** sind.

2.1 Auflöseprofile erodierbarer Einbettungs-Tabletten unterschiedlicher Zusammensetzung

Die Ähnlichkeit der Auflöseprofile von Carbocromen bei den bereits angesprochenen erodierbaren Einbettungs-Tabletten (Zubereitungen (2), (3) und (4)) im Tablettenzerfallstest (siehe Abb.28, oben) wird im unteren Bildteil offensichtlich:
Die Kurvenverläufe erscheinen identisch.
Dazu sind die Auflöseprofile umgezeichnet. Die jeweils in Lösung gegangene Wirkstoffmenge (%) wird zur Versuchszeit t aufgetragen; jedoch ist die Zeitachse für jede der Zubereitungen in Einheiten der jeweiligen mittleren Auflösezeit MT skaliert, d.h. die Zeit t/MT wird aufgetragen.

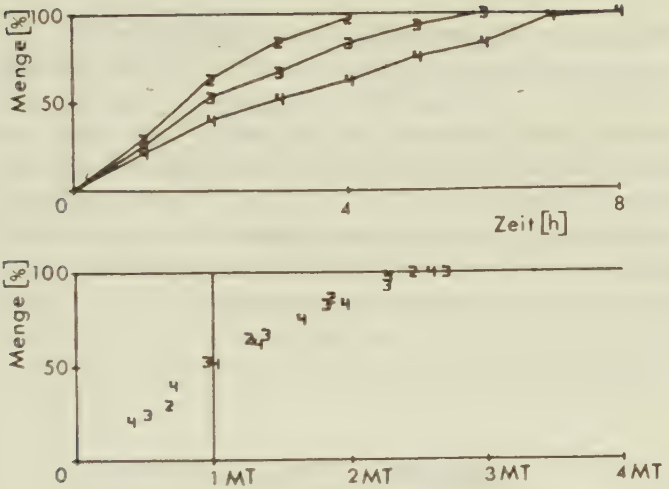


Abb.28: oben: Freisetzungsprofile von Carbocromen bei den Zubereitungen (2), (3) und (4) im TZT
unten: Darstellung der Freisetzungsprofile in Einheiten der mittleren Auflösezeiten MT

Es kann kein Zweifel bestehen, daß die untersuchten Zubereitungen im Sinne der oben gegebenen Definition ähnlich sind: die qualitativ gleich aber quantitativ unterschiedlich zusammengesetzten Zubereitungen verhalten sich ähnlich beim Auflösevorgang in der Weise, daß die zunächst gefundenen Zusammenhänge zwischen mittleren Auflösezeiten und Zusammensetzung der Zubereitungen auch für jeden Punkt der Auflösekurven gelten.

Untersuchungsmaterial: erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen, Zubereitungen (2),(3) und (4).
Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 155, Tab. 25, Zubereitungen (1) und (5) weichen erwartungsgemäß (siehe 1.3) in Abb.28 stärker ab.

2.2 Auflöseprofile von Einbettungs-Mikrotabletten unterschiedlicher Zusammensetzung und Herstellung

In einem weiteren Beispiel mit den bereits angesprochenen molsidominhaltigen Mikrotabletten (71) soll gezeigt werden, daß neben Unterschieden in der Zusammensetzung auch Änderungen in der Herstellungsweise (in diesem Falle unterschiedliche Preßdrucke) zu Zubereitungen mit ähnlichem Auflöseverhalten führen können.

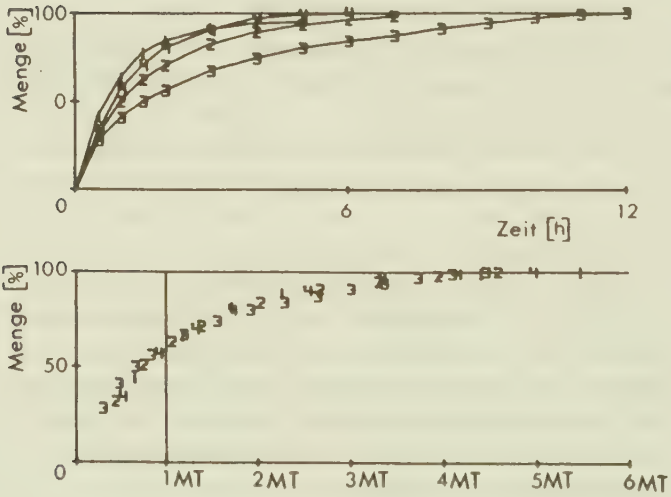


Abb.29: oben: Freisetzungsprofile von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrotabletten, Zubereitungen (1) bis (4) im SLM
unten: Darstellung der Freisetzungsprofile in Einheiten der mittleren Auflösezeiten MT

In Abb.29 sind im oberen Bildteil die Auflöseprofile der Zubereitungen (1) bis (4) dargestellt. Mit zunehmendem Anteil an lipophiler Komponente (hydriertes Ricinusöl: 30 Gew.% bei (1), 40 Gew.% bei (2), 50 Gew.% bei (3)) erfolgt zunehmend langsamere Wirkstofffreisetzung. Reduziert man, wie im Falle der Zubereitung (4) den bei der Herstellung angewendeten Preßdruck um die Hälfte auf 1000 bar, so erfolgt die Molsidominfreisetzung erheblich rascher. Im unteren Bildteil wird entsprechend dem Vorgehen unter 2.1 die Äquivalenz der Auflöseprofile und damit die Ähnlichkeit der Zubereitungen unter Beweis gestellt.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 158, Tab. 27

2.3 Auflöseprofile von Mikrokapseln mit unterschiedlich dicken Überzügen

Die bereits angesprochenen molsidominhaltigen Mikrokapselzubereitungen (1) bis (5) ergeben im Sartorius-Lösemodell die in Abb.30 dargestellten Auflösekurven. Sie lassen sich nur dann aufeinander abbilden, wenn zusätzlich zum Streckungsfaktor (Steigung b) auch "Verzugszeiten" für den Beginn der Wirkstofffreisetzung (Achsenabschnitt a) berücksichtigt werden.

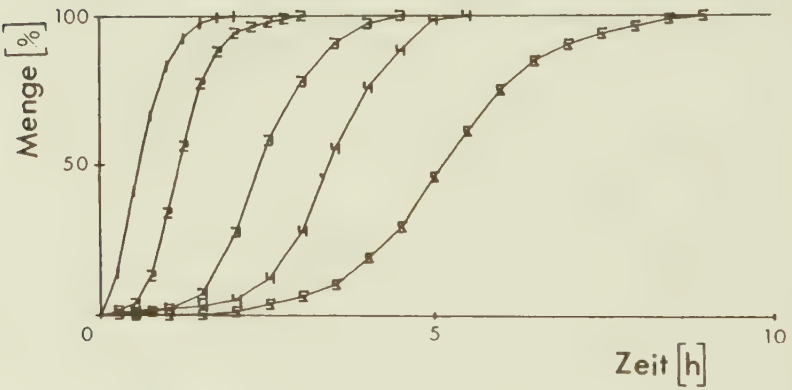


Abb.30: Freisetzungsprofile von Molsidomin aus Mikrokapseln, Zubereitungen (1) bis (5), im SLM

Dient die Auflösekurve der am langsamsten freisetzenden Zubereitung (5) als Bezugskurve, so lassen sich unter Anwendung von Gl.23 und 25 das Interzept a und die Steigung b für die lineare Transformation entsprechend Gl.26 für die Zubereitungen (1) bis (4) berechnen (siehe Tab.6)

Es resultieren die in Tab.6 angegebene Werte:

Tab.6: Parameter der Transformationsfunktion für die Mikrokapseln (1) bis (4)

Zubereitung	(1)	(2)	(3)	(4)
Intezept a (h)	2.77	1.60	0.55	-0.13
Steigung b	3.74	2.92	1.89	1.56

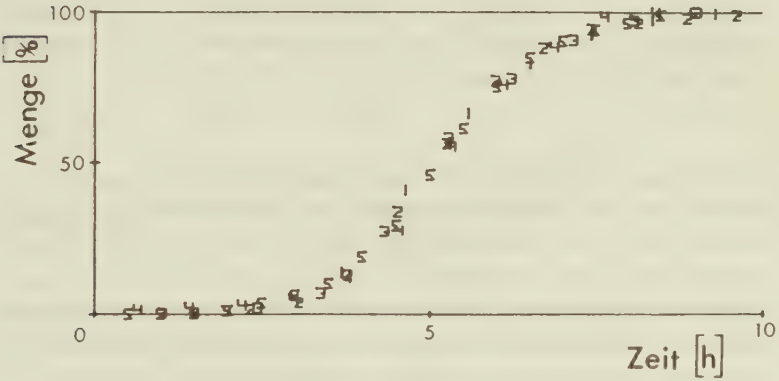


Abb.31: Projektion der Freisetzungsprofile der Molsidomin-Mikrokapsel-Zubereitungen (1) bis (4) auf das Freisetzungsprofile der Zubereitung (5)

In Abb.31 sind die zeit-transformierten Auflöseprofile der Zubereitungen (1) bis (4) zusammen mit der Auflösekurve der Bezugszubereitung (5) dargestellt. Der Beginn der Auflösung nach der Transformation erfolgt bei der Zubereitung (1) 2.77 h später. Gleichzeitig werden die zu den experimentellen Zeiten gemessenen Freigabewerte (%) zu Zeiten eingezeichnet, die mit dem Faktor 3.74 multipliziert (gestreckt) werden. In entsprechender Weise wird bei den Zubereitungen (2), (3) und (4) verfahren.

Berechnet man entsprechend Gl.23 und 25 die Transformationsfaktoren für die Abbildung der Auflösekurven (1) auf (2), (1) auf (3) und (1) auf (4), ergeben sich zusammen mit den bereits ermittelten Transformationsfaktoren zur Abbildung von (1) auf (5) die in Tab.7 angegebenen Werte:

Tab.7: Parameter der Transformationsfunktion für die Mikrokapseln (2) bis (5)

Zubereitung	(1)auf(2)	(1)auf(3)	(1)auf(4)	(1)auf (5)
Interzept a (h)	0.40	1.17	1.86	2.77
Steigung b	1.28	1.98	2.41	3.74

Da bei der Zubereitung (1) die Freisetzung praktisch sofort beginnt, stellen die Achsenabschnitte a diejenigen Zeiten dar, die verstreichen, ehe sich beim Freisetzungsvorgang der Zubereitungen (2) bis (5) Porenkanäle in der Filmschicht ausbilden können und meßbare Wirkstoffmengen im Auflösemedium erscheinen. Die rechnerisch ermittelten Verzugszeiten stimmen mit den aus den experimentellen Daten ablesbaren Zeiten (ca. 0.5 , 1.2 und 2.5 h) bis zum Freisetzungsbeginn gut überein.

Zusätzlich zeigt sich (siehe Abb.32),daß zwischen den Verzugszeiten (Achsenabschnitte a) bzw. den Streckungsfaktoren (Steigungen b) und der die Dicke des Diffusionsfilmes charakterisierenden Menge Filmtrockensubstanz (%) gute lineare Zusammenhänge bestehen (r^2 = 0.999 bzw. 0.975).

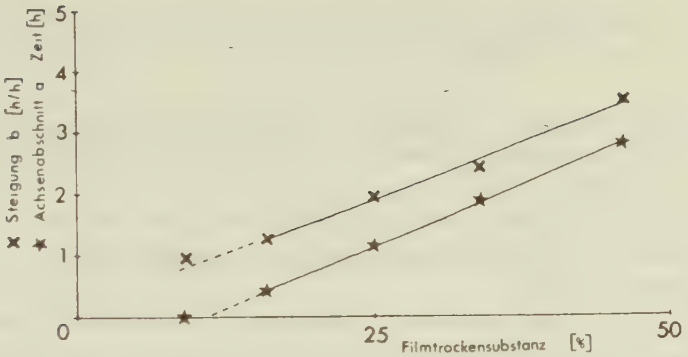


Abb.32: x = Zusammenhang zwischen Streckungsfaktoren (b) und Mengen (%) an Filmtrockensubstanz (FTS)
$y = -0.0606 + 0.0798 \cdot x$

Zusammenhang zwischen Verzugszeiten (a) und Mengen (%) an Filmtrockensubstanz (FTS)
$y = -0.8295 + 0.0787 \cdot x$

Veränderungen in der Menge an Filmtrockensubstanz schlagen sich demnach in einer voraussagbaren Verzugszeit und in einer voraussagbaren Verlangsamung oder Beschleunigung der Freisetzungsgeschwindigkeit nieder.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite: 159, Tab. 28

2.4 Stabilitätsprüfung des Auflöseverhaltens erodierbarer Einbettungs-Tabletten

Bei den erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin, Zubereitung (1), kann praktisch keine Änderung der Wirkstofffreisetzung im Sartorius-Lösemodell nach 3 1/2-jähriger Lagerung bei Raumtemperatur im Vergleich mit der Ausgangsanalyse festgestellt werden.
Die mit Hilfe der mittleren Auflösezeit entsprechend dem Quadratwurzelgesetz parametrisierbaren Kurvenverläufe haben Geschwindigkeitskonstanten k_2 von 38.4 (Ausgangsanalyse) bzw. 37.8 (3 1/2 Jahre) ($\%/h^{1/2}$) (siehe Abb.33).

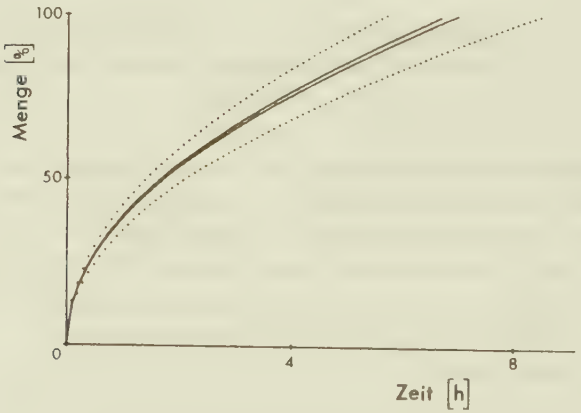


Abb.33: Freisetzungsprofile von Molsidomin aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (1), entsprechend dem Quadratwurzelgesetz; Ausgangsanalyse und nach 3 1/2 Jahren Raumtemperaturlagerung (obere bzw. untere durchgezogene Kurve)
.....= Kurvenverläufe entsprechend $\bar{k}_2 \pm 10$ %

Die gepunkteten Kurven stellen Auflöseprofile mit $\bar{k}_2$ = 0.9 38.1 bzw. 1.1 38.1 (%/$h^{1/2}$) dar.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 164, Tab. 33

2.5 Stabilitätsprüfung des Auflöseverhaltens von Mikrokapseln

Die unter 2.3 besprochenen Diffusion-Mikrokapseln mit dem Wirkstoff Molsidomin werden nach 3-jähriger Lagerung bei Raumtemperatur (RT) erneut untersucht.

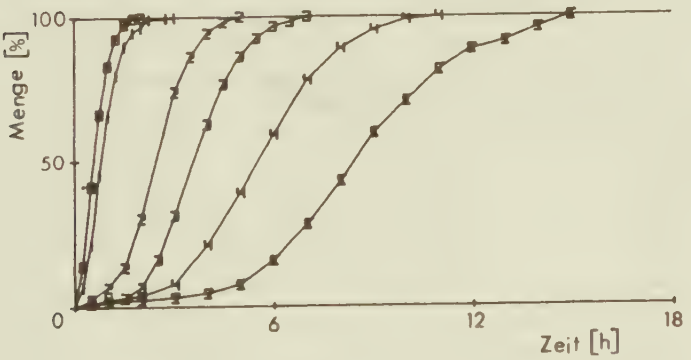


Abb.34: Freisetzungsprofile von Molsidomin aus Mikrokapseln (Zubereitungen (1) bis (5)) nach dreijähriger Lagerung (RT) im Vergleich mit der Ausgangsanalyse der Zubereitung (1)=0, SLM

Abb.34 zeigt die Auflöseprofile der Zubereitungen (1) bis (5) im Sartorius-Lösemodell zusammen mit der Ausgangsauflösekurve der Zubereitung (1)(=Kurve 0). Gl.21 und 23 ergeben die in Tab.8 aufgeführten Transformationsfaktoren a und b für die Abbildung der Kurven (0) bis (4) auf der Kurve (5).

Tab.8: Parameter der Transformationsfunktion für die Mikrokapseln (1) bis (5)

	(0)auf(5)	(1)auf(5)	(2)auf(5)	(3)auf(5)	(4)auf(5)
a (h)	3.70	3.56	1.11	0.12	0.55
b	7.60	5.69	3.03	2.31	1.44

Abb.35 bestätigt die Äquivalenz aller Auflöseprofile einschließlich der Ausgangsanalysen der fünf Zubereitungen.

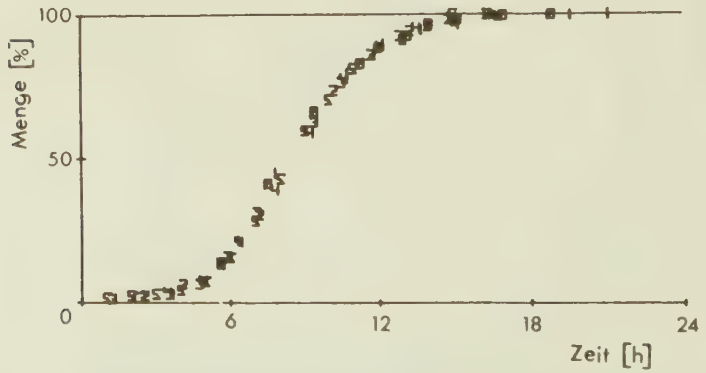


Abb.35: Projektion der Freisetzungsprofile 0 = Ausgangsanalyse der Zubereitung (1), 1 bis 4 = Zubereitungen (1) bis (4) nach dreijähriger Lagerung (RT) auf das Freisetzungsprofile der Zubereitung (5) = 5 nach dreijähriger Lagerung (RT)

Berrechnet man die Transformationsfaktoren a und b für die Abbildung der Ausgangsanalyse der Kurve (1) auf die Kurvenverläufe (1) bis (5) nach 3 Jahren Lagerung, ergeben sich die in Tab.9 angegebenen Werte:

Tab.9: Parameter der Transformationsfunktion für die Mikrokapseln (1) bis (5)

	(0)auf(1)	(0)auf(2)	(0)auf(3)	(0)auf(4)	(0)auf(5)
a (h)	0.03	0.86	1.55	2.19	3.70
b	1.34	2.51	3.28	5.27	7.60

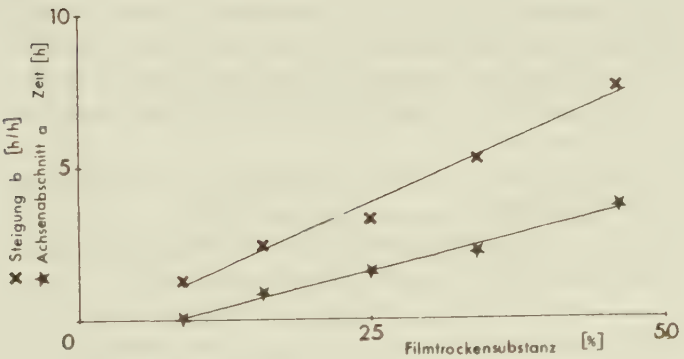


Abb.36: × = Zusammenhang zwischen Streckungsfaktoren (b) und Mengen (%) an Filmtrockensubstanz (FTS) nach 3-jähriger RT-Lagerung

$y = -0.3536 + 0.1674 \cdot x$

* = Zusammenhang zwischen Verzugszeiten (a) und Mengen an Filmtrockensubstanz (FTS) nach 3-jähriger RT-Lagerung

$y = -0.7958 + 0.0947 \cdot x$

Abb.36 zeigt lineare Zusammenhänge (r^2 = 0.988 bzw. 0.982) entsprechend Abb.32 (Ausgangsanalyse) für die Verzugszeiten (a) und die Streckungsfaktoren (b) der Transformation und dem Formulierungsfaktor Filmtrockensubstanz (%).

Da die Auflöseprofile der Ausgangsanalysen und der 3-Jahresbefunde der Zubereitungen (1) bis (5) äquivalent sind (Abb. 31 und 35), läßt sich die Änderung des Freisetzungsgeschehens während der Lagerung quantitativ für jede der Zubereitungen angeben. Dazu werden die Transformationsfaktoren a und b für die Abbildung des Auflöseprofils der Ausgangsanalyse der Zubereitung (1) auf die Auflöseprofile der übrigen Zubereitungen nach 3 Jahren Lagerung (Tab.9) mit denjenigen Tranformationsfaktoren verglichen, die sich für die Abbildung des Auflöseprofils der Ausgangsanalyse der Zubereitung (1) auf die Ausgangsanalysen der übrigen Zubereitungen (Tab.7) ergeben:
Die Zubereitungen (1) bis (5) zeigen einen Unterschied in den Verzugszeiten ($a_{Tab.9} - a_{Tab.7}$) von 0.03, 0.46, 0.38, 0.33 und 0.93 Stunden nach 3 Jahren im Vergleich mit den Ausgansanalysen und eine 1.34-, 1.96-, 1.66-, 2.19- und 2.03-fache Änderung der Streckungsfaktoren ($b_{Tab.9} / b_{Tab.7}$) der jeweiligen Ausgangsanalysen (Tab.7).
Die Änderung des Liberationsverhaltens der Zubereitungen während der Lagerung (Alterung der Filmhülle) wird mit Hilfe der angewendeten Methoden qualifizierbar (äquivalent) und quantifizierbar (Verzugszeit, Streckungsfaktor).

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 161, Tab. 30

III. Auflösebedingungen und Auflöseverhalten

In der pharmazeutischen Praxis werden eine Vielzahl von In-vitro-Auflösemodellen eingesetzt. Sie unterscheiden sich u.a. durch die Konstruktion und den Aufbau der Apparatur und die möglichen speziellen Versuchsbedingungen.
Für eine Anzahl von Zubereitungen sind in den verschiedenen Pharmakopoen bzw. amtlichen oder halbamtlichen Kompendien Regeln festgehalten oder Vorschriften empfohlen, nach denen In-vitro-Auflöseversuche durchzuführen und auszuwerten sind (22-25).
Zusätzlich zu den offizinellen Methoden wie z.B. der Drehkörbchen-Methode, der Rührblatt-Methode und dem Tablettenzerfallstester (Methoden I, II und III der USP) wird derzeit insbesondere eine Durchflußzellen-Methode vorgeschlagen (1), diskutiert (45) und in Kompendien wie z.B. den Deutschen Arzneimittel Codex (DAC) aufgenommen (10).
Es fehlt auch nicht an zusätzlichen Vorschlägen, einfache und praktikable Auflöseapparaturen (11,31) in die Pharmakopoen aufzunehmen. Für die biopharmazeutische Entwicklungsarbeit steht ein erprobtes Auflösemodell zur Verfügung (51).
Die Gesamtsituation erscheint jedoch unübersichtlich und ist unbefriedigend. Es ist wünschenswert und notwendig mit Hilfe einer einfachen und praktikablen Methode im Einzelfall für und wider die Anwendung eines persönlich bevorzugten Auflösetests (Apparat bzw. Versuchbedingung) entscheiden zu können. Dabei sollten zunächst die offizinellen Methoden als Bezugsmodelle gelten.

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Auswirkungen verschiedener Versuchsbedingungen bei **einer** Apparatur auf das Auflösegeschehen untersucht. Dabei wird geprüft, inwieweit das Auflöseverhalten trotz solcher Änderungen der Bedingungen im Prinzip gleichartig, d.h. äquivalent bleibt.
Weitere Untersuchungen gehen der Frage nach, ob **verschiedene** in der pharmazeutischen Praxis verwendete Auflösemodelle bei unterschiedlichen Arzneiformen als äquivalent anzusehen sind.

1.0 Unterschiedliche Auflösebedingungen bei e i n e m Auflöseapparat

Neben der Mechanik und Hydrodynamik des Auflösemodells haben die verwendeten Auflösemedien einen entscheidenden Einfluß auf das Auflösegeschehen. Im allgemeinen wird von wäßrigen Systemen ausgegangen, wobei die pH-Verhältnisse des Magen-Darmtraktes grob simuliert werden in einem Temperaturbereich um +37°C.
Bei der Suche nach relevanten Einflüssen ist allerdings eine möglichst genaue Simulation der In-vivo-Verhältnisse notwendig (51). Kennt man die relevanten Einflußgrößen, stellt sich die Frage nach einer weniger aufwendigen Versuchsanordnung.
Bei Problemarzneistoffen mit relativen Löslichkeiten (= Verhältnis der in den Flüssigkeitsmengen des Magen-Darmtraktes jeweils löslichen Arzneistoffmenge zur Dosis) kleiner 10 (bis 5) (51) muß auf sogenannte physiologische Sinkbedingungen geachtet werden. Physiologische Sinkbedingungen bedeuten Abtransport des in Lösung gegangenen Wirkstoffes gemäß der In-vivo-Absorption (51).
Bei den in die Untersuchungen der Arbeit einbezogenen Wirkstoffen Carbocromen, Molsidomin, Pirlindol, Theophyllin und Troxerutin handelt es sich bis auf Pirlindol **nicht um Problemarzneistoffe** im obigen Sinne.

1.1 Unterschiedliche Auflösemedien

An einigen Beispielen wird mit Hilfe der Prüfung auf Äquivalenz des Auflöseverhaltens untersucht, welchen Einfluß z.B. ein pH-Gradient auf das Liberationsverhalten haben kann.

1.1.1 Sartorius-Lösemodell mit und ohne pH-Gradient bei magensaftresistenten Hartgelatinekapseln

Mit der gut wasserlöslichen Substanz Troxerutin gefüllte magensaftresistente Hartgelatinekapseln werden im Sartorius-Lösemodell untersucht, wobei nach 1 h Magenbedingungen (pH 1 bis 2) auf Dünndarmbedingungen (pH 6 bis 7) übergegangen wird.

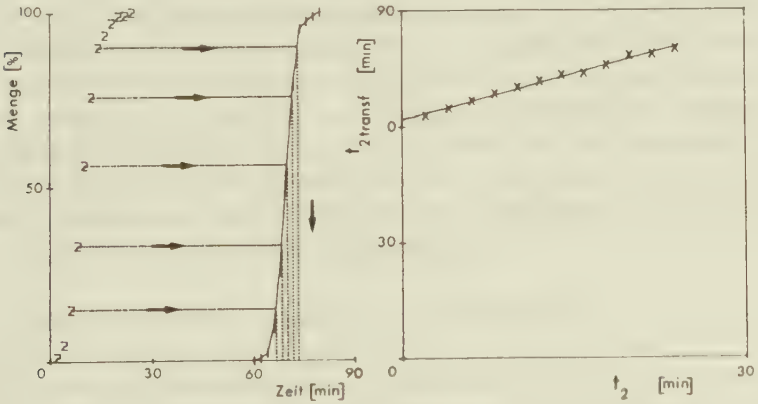


Abb.37: links: Freisetzungsprofile von Troxerutin aus magensaftresistenten Hartgelatinekapseln in küntlichem Dünndarmsaft mit (1) und ohne (2) Vorinkubation in künstlichem Magensaft, Ermittlung der Zeiten für gleiche Mengen (→)

rechts: Auftragung der Zeiten für gleiche Mengen (x) und linerare Korrelation (LEVY-Plot)

Erwartungsgemäß beginnt die Wirkstofffreisetzung, wie im linken Teil der Abb.37 (Kurve 1) zu sehen ist, unter Dünndarmbedingungen mit einer Verzugszeit von ca. 1 h; Der Wirkstoff geht dabei innerhalb von 20 Minuten in Lösung. Ein Folgeversuch ohne die Vorinkubation im sauren Magenmilieu läßt den Wirkstoff unverzüglich innerhalb von 24 Minuten in Lösung gehen (Kurve 2).
Mit Hilfe der graphischen Version der Methode der Momente (LEVY-Plot) lassen sich für die Abbildung der Auflösekurve **ohne** Vorinkubation (Kurve 2) nahe der Auflösekurve **mit** Vorinkubation (Kurve 1) das Interzept a und die Steigung b der Transformationsgleichung ermitteln:
Dazu werden ausgehend von Kurve 2 (Abb.37, linker Bildteil) auf der linear interpolierten Kurve 1 diejenigen Zeiten gesucht, zu denen jeweils gleiche Substanzmengen in Lösung gegangen sind. Diese Arbeitsschritte können rein zeichnerisch erledigt werden, oder mit Hilfe der auf Tafel IV angegebenen numerischen Version des LEVY-Plots.
Im rechten Teil der Abb.37 sind die ermittelten Zeiten $t_{2\ transf}$ (Ordinate) gegen die Ausgangszeiten t_2 (Abszisse) aufgetragen. Es ergibt sich ein linearer Zusammenhang (r^2 = 0.991) entsprechend

$$t_{2\ transf} = 61.95\ (Min.) + 0.78 \cdot t_2\ (Min.) \quad (Gl.90)$$

Dieser Transformationvorschrift folgend werden in Abb.38 die experimentellen Daten der Kurve 1 neu gezeichnet. Die so transformierte (.....x) Kurve muß auf Grund des gefundenen linearen Zusammenhanges mit der Kurve 2 deckungsgleich erscheinen. Das Interzept von 61.95 Minuten besagt, daß die Kurve 2 bei der Transformation um diesen Betrag nach rechts verschoben wird unter gleichzeitiger Stauchung der experimentellen Zeiten mit dem Faktor 0.78.

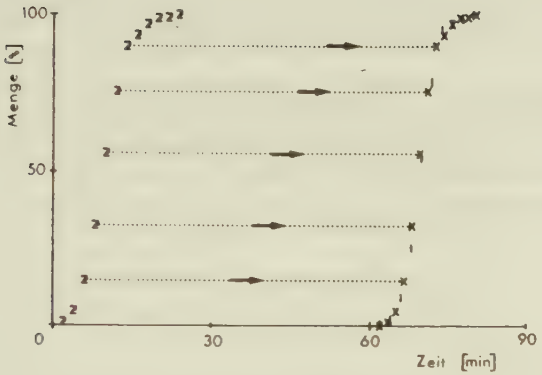


Abb.38: Projektion der Freisetzungskurve ohne Vorinkubation (Kurve 2) auf die Freisetzungskurve mit Vorinkubation (Kurve 1) mit Hilfe der Transformationvorschrift (Gl.90)

Nach Vorinkubation verläuft die Auflösekurve steiler als bei dem Versuch ohne Vorinkubation; die Vorbehandlung im sauren Milieu des Magens hat einen Einfluß auf das Auflöseverhalten:
Der eigentliche Auflösevorgang wird durch die Vorbehandlung um 22 % beschleunigt.

Für die Entwicklung und Qualitätskontrolle magensaftresistenter Zubereitungen bietet sich das dargestellte einfache Vorgehen an, um den Einfluß der Vorinkubation in vitro auf das Auflösegeschehen qualitativ zu ermitteln und quantitativ zu beurteilen.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite: 172, Tab. 37

1.1.2 Sartorius-Lösemodell mit und ohne pH-Gradient bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten

Bei Zubereitungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung ist es von entscheidendem Vorteil, wenn der Einfluß unterschiedlicher pH-Werte der Auflösemedien auf die Wirkstofffreisetzung gering gehalten werden kann.

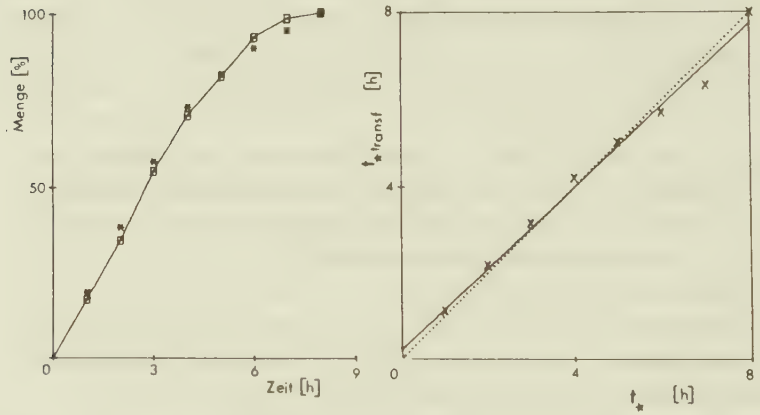


Abb.39: links: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten im SLM mit (O) und ohne (*) pH-Gradient
rechts: LEVY-PLot, ... Identitätsgerade

Die in Abb.39 dargestellten Auflöseprofile erodierbarer Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Theophyllin erscheinen a priori praktisch identisch. Die Wirkstoff-freisetzung erfolgt im Sartorius-Lösemodell (SLM) unabhängig von einem gewählten pH-Gradienten:
Die numerischen Ergebnisse des im rechten Teil der Abb.41 durchgeführten LEVY-Plots ($a = 0.21$ h, $b = 0.94$, $r^2 = 0.992$)

weisen aus, daß praktisch kein Unterschied für den Beginn und den Verlauf der Wirkstoffliberation bei unterschiedlichen pH-Werten besteht.
Die Zubereitung dürfte Theophyllin dementsprechend auch in vivo unabhängig von den im Magen-Darmtrakt herrschenden pH-Verhältnissen zur Absorption anbieten.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 169 ff, Tab. 36

1.2 Unterschiedliche Mechanik und Hydrodynamik

Zur Ermittlung der Einflüsse unterschiedlicher Mechanik auf die Hydrodynamik und schließlich auf das Freisetzungsverhalten von Wirkstoffen aus Arzneizubereitungen werden folgende Apparate verwendet:
Der Tablettenzerfallstester (**TZT**), Methode III der USP zur Prüfung der Freisetzung, mit unterschiedlichen Hubhöhen der Schwimmer,
das Sartorius-Lösemodell (**SLM**) mit und ohne Glaskugeln,
die Drehkolben-Methode (**DKM**) bei verschiedenen Umdrehungzahlen und verschiedenen Glaskugelmengen und die Rührblatt-Methode (**RBM**) mit verschiedenen Umdrehungszahlen (s.S. 151).

1.2.1 Tablettenzerfallstester mit unterschiedlichen Hubhöhen der Schwimmer bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten

Untersucht man die Zubereitung (4) der erodierbaren Matrixtabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen mit Hilfe des Tablettenzerfallstesters und 75 bzw. 22 mm Hub der Schwimmer, erhält man die in Abb.40 (oberer Bildteil) gezeigten Auflöseprofile (Kurve 1 = 75 mm, Kurve 2 = 22 mm Hub der Schwimmer), die sich deutlich im zeitlichen Verlauf der Wirkstofffreisetzung unterscheiden:

Bei 75 mm Hub der Schwimmer sind nach 5 h 100 % in Lösung gegangen, während es bei 22 mm Hub der Schwimmer nahezu neun Stunden bis zur vollständigen Wirkstofffreisetzung dauert.

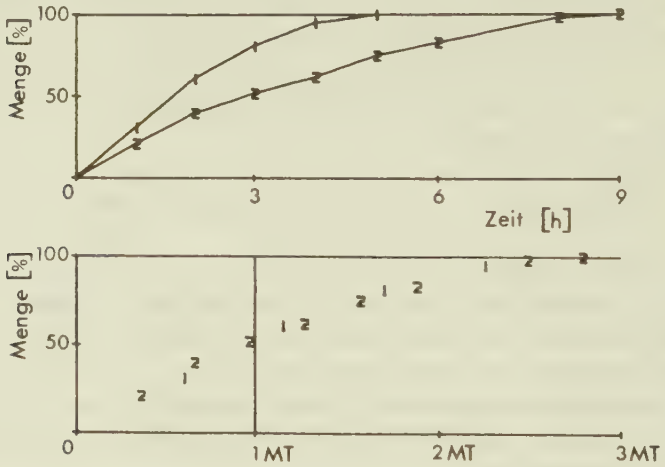


Abb.40: oben: Carbocromenfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (4) im TZT bei 75 mm (1) und 22 mm (2) Hub
unten: Darstellung der Auflöseprofile in Einheiten der mittleren Auflösezeiten

Ob die beiden Auflösekurven äquivalent und damit die Auflösebedingungen gleichwertig sind, wird im unteren Teil der Abb.40 untersucht:
Die Auflöseprofile werden in Einheiten der jeweiligen mittleren Auflösezeit (t=t/MT) dargestellt: Kurve (1) und Kurve (2) lassen sich so aufeinander abbilden; d.h. die Versuchsvarianten 75 bzw.22 mm Hubhöhe der Schwimmer erzeugen gleichwertige Auflösekurven. Der Versuch mit 75 mm Hub der Schwimmer führt zu einer Auflösekurve, die

eine Zeitrafferaufnahme der "22 mm Hub-Kurve" darstellt. Dies bedeutet, daß der Erosionsvorgang zwar unterschiedlich schnell abläuft, sich an seiner Art aber prinzipiell nichts ändert.
Die Analysenzeit wird nahezu halbiert (fünf gegenüber neuen Stunden) bei, und das ist wesentlich, gleichem Informationsgewinn.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 155 ff, Tab. 25

1.2.2 Sartorius-Lösemodell mit und ohne Glaskugeln bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten

Erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Theophyllin setzen den Wirkstoff durchwegs etwas langsamer frei, wenn man beim Sartorius-Lösemodell auf die üblichen mitrotierenden Glaskugeln verzichtet (Abb.41, links).

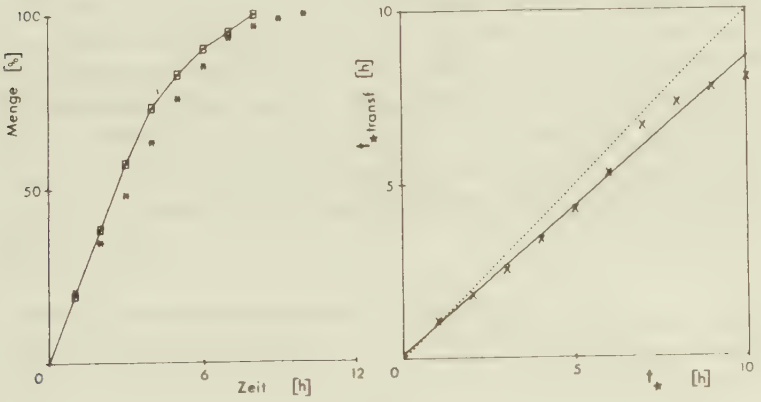


Abb.41: links: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Matrixtabletten im SLM mit (O) und ohne (*) Glaskugeln
rechts: LEVY-PLot, ...= Identitätsgerade

Der LEVY-Plot (Abb.41, rechter Bildteil) ergibt einen linearen Zusammenhang mit a = 0.12 (h), b = 0.85 und r^2 = 0.988. Das Auflösegeschehen wird demnach durch die Verwendung der Glaskugeln gegenüber dem Versuch ohne diese mechanisch-hydrodynamische Beanspruchung für die gesamte Auflösekurve um 15 % beschleunigt. Unterschiedliche mechanisch-hydrodynamische Belastungen dieser Größenordnung im Magen-Darmtrakt werden dementsprechend geringe Auswirkungen auf die Wirkstofffreisetzung haben. Es darf erwartet werden, daß die Theophyllinfreisetzung aus der Zubereitung relativ unempfindlich ist gegenüber dem Füllungsgrad und der Motorik des Magen-Darmtraktes.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 169 ff, Tab. 36

Bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin, Zubereitung (2), zeigt sich praktisch kein Unterschied in den Auflösprofilen (Abb.42,links), wenn unterschiedliche mechanisch-hydrodynamische Steßbedingungen (mit bzw.ohne Glaskugeln) im Sartorius-Lösemodell herrschen. Erst im Bereich einer 80 %-igen Wirkstofffreigabe verläuft die Auflösung ohne Glaskugeln langsamer.

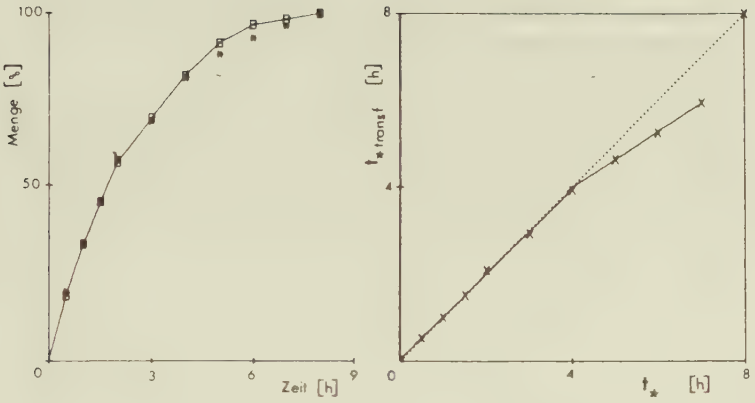


Abb.42: links: Molsidominfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten (2) mit (0) und ohne (*) Glaskugeln im SLM

rechts: LEVY-PLot, ... = Identitätsgerade

Der LEVY-PLot (Abb.42, rechts) ergibt folgende Transformationsfaktoren: a = 0.04 (h), b = 0.98, r^2 = 0.999 bis ca. 80% der Freisetzung und a = 1.41 (h), b = 0.64, r^2 = 0.999 für den Rest von etwa 20% Freisetzung; d.h. die mechanisch-hydrodynamische Beanspruchung durch die Glaskugeln wirkt sich nur auf den letzten Teil der Wirkstofffreisetzung aus.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 165 ff, Tab. 34

1.2.3 Rührblatt-Methode mit unterschiedlichen Umdrehungszahlen bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten und rasch zerfallenden Filmtabletten

Die erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin, Zubereitung (1), werden mit Hilfe der offizinellen Rührblatt-Methode untersucht und zwar bei 50 bzw. 100 Umdrehungen des Rührblattes pro Minute.

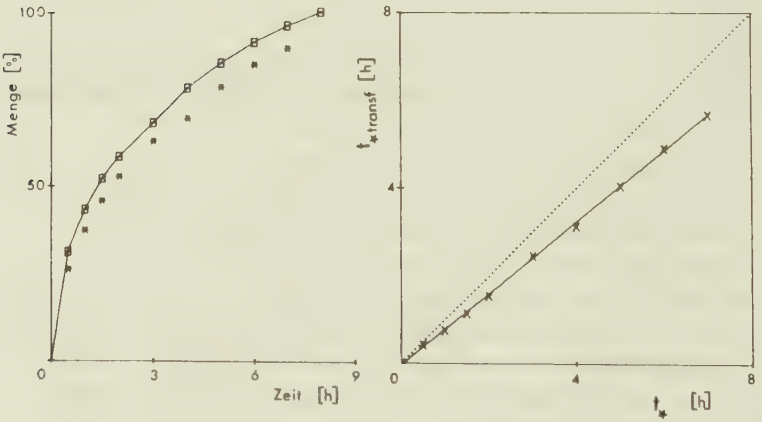


Abb.43: links: Molsidominfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (1), bei 50 (*) bzw. 100 (O) UpM im RBM
rechts: LEVY-Plot, ...= Identitätsgerade

Abb.43 zeigt im linken Bildteil die von beiden Versuchsbedingungen erzeugten Auflösekurven.
Es resultiert ein ausgezeichneter linearer Zusammenhang (r^2 = 0.999) beim Vergleich der Auflösezeiten gleicher Mengen für die Auflösekurven: Die Regressionsgerade des LEVY-Plots (Abb.43, rechts) geht praktisch (a = 0.04 h) durch den Koordinatenursprung und besitzt eine Steigung (b) von 0.82. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt bei 100 Upm des Rührblattes für jeden Punkt der Auflösekurve in 0.82 % der entsprechenden Zeit des Versuches mit 50 UpM.
Bei der Auswertung des LEVY-Plots ist zu beachten, daß die 50-UpM-Kurve experimentell nur bis zu ca. 90%-iger Wirkstofffreisetzung vermessen wurde;
dennoch lassen sich (unter der Voraussetzung einer 100 %-igen Wirkstofffreigabe) mit Hilfe des einfachen graphischen Verfahrens die Transformationsfaktoren für den Kurvenvergleich ermitteln.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 164, Tab. 33

Die rasch zerfallenden Filmtabletten setzen den Wirkstoff Pirlindol (Abb.46 ,links) bei 100 UpM des Rührblattes in der Endphase etwas rascher frei als bei 5o UpM.

Der LEVY-Plot (Abb.44, rechts) ergibt lineare Zusammenhänge die besagen, daß bis zur etwa 80%-igen Wirkstofffreisetzung praktisch kein Unterschied (a = -0.08 (min), b = 1.10, r^2 = 0.997) in den Auflöseprofilen besteht,während die restlichen ca.20 % Pirlindol bei 100 UpM des Rührblattes doppelt so rasch (a = -11.12 (min), b = 1.83, r^2 = 0.996) in Lösung gehen als bei 50 UpM.

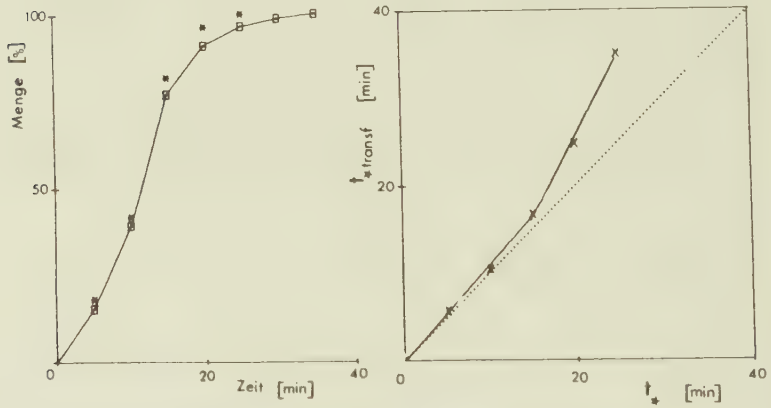


Abb.44: links: Pirlindolfreisetzung aus rasch zerfallenden Filmtabletten bei 50 (O) bzw. 100 (*) UpM der R8M
rechts: LEVY-PLot, ...= Identitätsgerade

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 167 ff, Tab. 35

Erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Theophyllin werden mit Hilfe der Rührblatt-Methode bei 100 und 200 UpM untersucht.
In Abb.45, 46 und 47 sind die experimentellen Ergebnisse mit Hilfe dreier verschiedener Möglichkeiten ausgewertet:

In Abb.45 mit Hilfe der graphischen Version,
in Abb.46 mit Hilfe der numerischen Version der Methode der Momente und
in Abb.47 mit Hilfe der Parametrisierung auf Basis des Mittelwertes der Auflösezeiten.

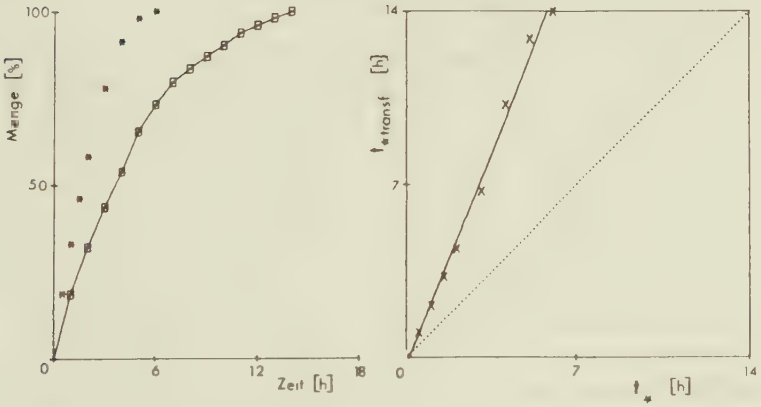


Abb.45: links: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit 100 (O) bzw. 200 (*) UpM im RBM
rechts: LEVY-Plot, ... = Identitätsgerade

Aus Abb.45 ergibt sich ein guter (r^2 = 0.992) linearer Zusammenhang der Auflösekurve mit 200 UPM (*) mit der 100 UpM-Kurve (O) (a = - 0.29 (h), b = 2.49.

Die Mittelwerte und Varianzen der Auflösezeiten beider Versuchsvarianten ergeben entsprechend der numerischen Version der Methode der Momente einen Streckungsfaktor

$b = (11.81/1.86)^{1/2} = 2.52$ und ein Interzept

$a = 4.32 - (11.81/1.86)^{1/2} \cdot 1.90 = - 0.47$ (h)

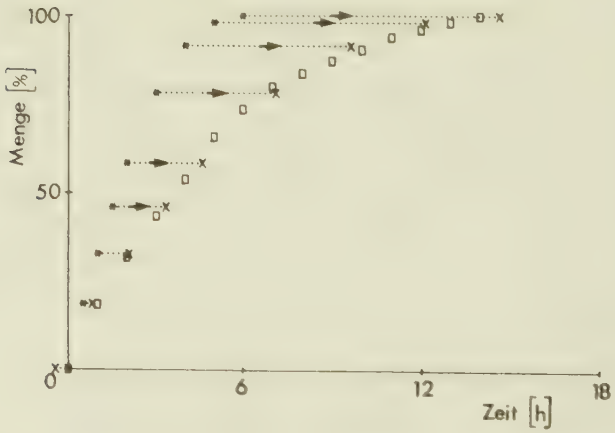


Abb.46: Projektion (....x) der Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten bei 200 UpM (*) auf die Ergebnisse bei 100 UpM (O), RBM entsprechend Gl.91

Abb.46 zeigt das Ergebnis der Umzeichnung der experimentellen Resultate der Versuche mit 200 UpM:

Entsprechend der Transformationsvorschrift

$$t_{transf} = -0.47 + 2.52 \cdot t_{exp} \quad (h) \qquad (G1.91)$$

sind die Werte der 200 UpM-Kurve (*) in Form der .....x-Werte neu gezeichnet und kommen nahe der 100 UpM-Kurve (O) zu liegen.

Da sich beide Kurvenverläufe mit Hilfe des Kubikwurzelgesetzes parametrisch beschreiben lassen,

$$(VT/MT^2_{100\ UpM} = 0.63,\ VT/MT^2_{200\ UpM} = 0.52)$$

besteht die dritte Möglichkeit darin, das Auflösegeschehen mit Hilfe der mittleren Auflösezeiten zu vergleichen.

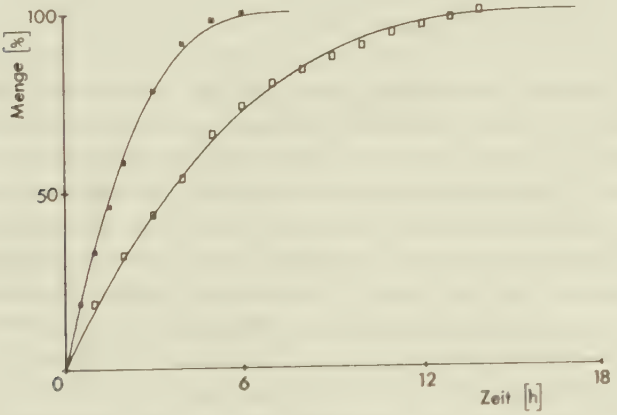


Abb.47: Parametrische Beschreibung der Theophyllin freisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit Hilfe des Kubikwurzelgesetzes
* = experimentelle Daten RBM, 200 UpM
O = experimentelle Daten RBM, 100 UpM

Danach erfolgt die Wirkstofffreisetzung bei 200 UpM des Rührbattes MT_{100}/MT_{200} = 4.32/1.90 = 2.27 mal so rasch wie bei 100 UpM. Die Geschwindigkeitskonstanten für die parametrische Darstellung (siehe Abb.47) werden über die mittlere Auflösezeit berechnet und ergeben entsprechend Gl.47

für 200 UpM : $k_3 = 100^{1/3}/(4 \cdot 1.90) = 0.61$ (%/h) bzw.

für 100 UpM : $k_3 = 100^{1/3}/(4 \cdot 4.32) = 0.27$ (%/h).

Damit ergeben sich für die drei unterschiedlichen Auswertungsverfahren bei der Bestimmung der Transformationsfaktoren die Werte 2.49, 2.52 und 2.27, die anzeigen um wievielmal schneller die Freisetzung bei 200 UpM im Vergleich mit 100 UpM erfolgt. Alle drei Verfahren ergeben ähnliche Resultate.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 169 ff, Tab. 36

Bei allen drei Beispielen, den erodierbaren Einbettungstabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin, den rasch zerfallenden Filmtabletten mit dem Wirkstoff Pirlindol und den erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Theophyllin verursachen Unterschiede in den Umdrehungszahlen des Rührblattes mehr oder minder stark ausgeprägte Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Wirkstofffreisetzung. Die erzeugten unterschiedlichen Auflösprofile sind jedoch in jedem der Fälle äquivalent, im Fall der Pirlindolfreisetzung aus Filmtabletten allerdings nur bis zu 80% Liberation. Die Molsidomin- und die Pirlindolzubereitung sind relativ wenig empfindlich gegenüber den verschiedenen Rührbedingungen, während die Theophyllinzubereitung stark auf die unterschiedlichen Intensitäten bei der Rührblatt-Methode reagiert. Der Auflöseversuch mit 200 UpM stellt für die Theophyllinzubereitung einen beschleunigten, d.h. zeitsparenden Auflösetest im Vergleich mit dem 100 UpM-Versuch dar.

2.0 Unterschiedliche Auflösemodelle

Der grundsätzliche Unterschied von In-vitro-Auflösemodellen im Hinblick auf die Wirkstofffreisetzung einer Arzneiform besteht darin, daß sie im speziellen Fall **äquivalente** oder **nicht-äquivalente** Auflöseprofile erzeugen.
Äquivalente Auflösemodelle ermöglichen es, Information gleicher Aussagekraft z.B. in kürzerer Zeit zu erhalten (Zeitrafferaufnahme der Auflösekurve, beschleunigte Auflöseteste) oder einen Auflösevorgang mit Hilfe einer Zeitlupenaufnahme des Auflöseprofils im Detail genauer studieren zu können.
Nicht äquivalente Auflösemodelle sind von Bedeutung, wenn Information über den Einfluß geänderter Randbedingungen (pH-Gradient, Mechanik, Hydrodynamik, Löslichkeit) auf die Empfindlichkeit bzw.Stabilität der galenischen Konzeption bewertet werden soll. Dies ist z.B. notwendig bei der Formgebung von Arzneizubereitungen und bei der Suche nach in-vivo-relevanten (identischen bzw.äquivalenten) Auflösetests.
Im folgenden werden zunächst unterschiedliche Auflösemodelle bei einer Serie von Zubereitungen vergleichend untersucht (2.1.1, 2.1.2) (61,62,64) , ehe unterschiedliche Auflösemodelle mit Hilfe einzelner Zubereitungen auf Äquivalenz geprüft werden (2.2.1 , 2.2.2) (63,64).
In den abschließenden Studien (2.2.3 - 2.2.5) (65,66[1)]) werden Auflösemodelle hinsichtlich Äquivalenz untersucht und zwar:

[1)] Die experimentellen Daten mit der Durchflußzellen-Methode DAC resultieren aus einer Zusammenarbeit mit dem Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL), Eschborn.

Offizinelle, d.h. in Arzneibüchern beschriebene,
semi-offizinelle, d.h.für den offizinellen Gebrauch vorgeschlagene und
persönlich bevorzugte Auflösemodelle.
Als **offizinelle** Auflösemodelle werden
die Rührblatt-Methode (**RBM**), Methode II, der Auflösetester der USP und
der Tablettenzerfallstester (**TZT**), Methode III der USP,
als **semi-offizinelles** Auflösemodell wird die von der F.I.P.-Dissolutionsgruppe vorgeschlagene (1) und im Deutschen Arzneimittel Codex, DAC, beschriebene (10) Durchflußzellen-Methode (**DFZ**) nach LANGENBUCHER, (Dissotest-Modell) und
als **persönlich bevorzugte** Auflösemodelle werden
die Durchflußzellen-Methode (**DFZ**) nach DIBBERN (11), Desaga-Modell,
das Sartorius-Lösemodell (**SLM**) nach STRICKER (51) und die Drehkolben-Methode (**DKM**) nach KOCH (32), Resotest-Modell, eingesetzt (s.S. 151).

2.1 Vergleich unterschiedlicher Auflösemodelle bei einer Serie von Zubereitungen

Bei einer "Familie" ähnlich zusammengesetzter und ähnlich hergestellter Zubereitungen ist am ehesten zu erwarten, daß Äquivalenz des Auflösegeschehens zunächst für den Vergleich der mittleren Auflösezeiten gegeben ist. Zur Überprüfung dieser Annahme wird das Auflöseverhalten "**strukturanaloger**", d.h. ähnlich zusammengesetzter und ähnlich hergestellter Mikrokapseln (Diffusions-Pellets) bzw. erodierbarer Einbettungs-Tabletten in verschiedenen Auflösemodellen untersucht.

2.1.1 Sartorius-Lösemodell und Rührblatt-Methode bei Mikrokapseln

Der Vergleich der mittleren Auflösezeiten der Familie von molsidominhaltigen Mikrokapseln, Zubereitungen (1) bis (5), im Sartorius-Lösemodell bzw. unter Verwendung der Rührblatt-Methode ergibt einen linearen Zusammenhang (r^2 = 0.990) mit einem Achsenabschnitt von a = 0.22 h und einer Steigung von b = 0.28 (h/h) (Abb.48).
Der Zusammenhang besagt, daß bei dieser Serie von Zubereitungen das Sartorius-Lösemodell (SLM) den Wirkstoff 3.6 mal so rasch (gemessen an der mittleren Auflösezeit) in Lösung bringt als die angewendete Rührblatt-Methode (RBM).

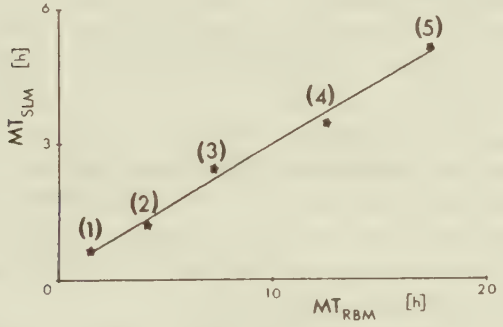


Abb.48: Zusammenhang zwischen mittleren Auflösezeiten MT von Molsidomin-Mikrokapseln, Zubereitung (1) bis (5), im SLM bzw. RBM

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 159, Tab. 28 bzw. Seite 162, Tab. 31

2.1.2 Rührblatt-Methode, Sartorius-Lösemodell und Tablettenzerfallstester bei erodierbaren Einbettungs-Tabletten

Die Untersuchung der carbocromenhaltigen erodierbaren Einbettungs-Tabletten, Zubereitungen (1) bis (5), mit Hilfe der genannten Auflösemodelle ergibt die in Tab.10 angegebenen mittleren Auflösezeiten.

Tab.10: Mittlere Auflösezeiten (MT) (min) von erodierbaren Einbettungs-Tabletten

Modell	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
RBM-100	19	178	225	259	443
TZT-22	12	101	137	197	263
TZT-75	9	77	86	109	140
SLM	14	116	166	216	350

Die Ermittlung der Transformationsfaktoren $b = f_{tr}$ für den Vergleich der Auflöseprofile erfolgt für die Serie von Zubereitungen durch die Annahme linearer Zusammenhänge entsprechend 2.1.1 .Beispielsweise sind in Abb.49 die Regressionsgeraden für den Vergleich der Rührblatt-Methode (RBM-100) bzw. des Tablettenzerfallstesters mit Hubhöhe 22 bzw. 75 mm (TZT-22, TZT-75) (Ordinate) mit dem Sartorius-Lösemodell (SLM) (Abszisse) dargestellt.
Die Umrechnungsfaktoren für die Zeitachsen der verschiedenen Auflösebedingungen

$$f_{tr} = MT_2 / MT_1 \qquad \text{(Zeit/Zeit)} \qquad \text{(Gl. 92)}$$

ergeben sich in Form der Steigungen der Geraden (62).

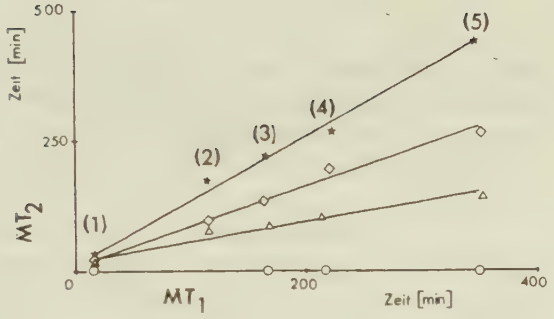


Abb.49: Linearer Zusammenhang der mit der RBM-100 (*) bzw. dem TZT-22 (◇) und TZT-75 (Δ) ermittelten mittleren Auflösezeiten (MT_2) mit den im SLM (o) gewonnenen mittleren Auflösezeiten (MT_1) der Zubereitungen (1) bis (5)

In Tab.11 sind alle Transformationsfaktoren f_{tr} aufgelistet, die die Umrechnung jeder mittleren Auflösezeit in jede andere vermitteln:

$$MT_2 = f_{tr} \cdot MT_1 \qquad \text{(Zeit)} \qquad \text{(GL.93)}$$

Z.B. dauert die Wirkstoffauflösung nach der Rührblattmethode bei dieser Serie von Zubereitungen im Mittel 3.06 mal so lange wie beim Tablettenzerfallstester mit 75 mm Hub der Schwimmer. Die in Klammern angegebenen Bestimmtheitsmaße (r^2) gewichten die Güte der Zusammehänge der unabhängig voneinander gewonnenen experimentellen Daten.

Tab.11: Zusammenstellung der Transformationsfaktoren f_{tr} für die Freisetzung von Carbocromen aus Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (1) bis (5) mit verschiedenen Freisetzungsmodellen

MT_2	MT_1			
Modell	RBM-100	TZT-22	TZT-75	SLM
RBM-100	1	1.57	3.06	1.22
		(0.958)	(0.944)	(0.989)
TZT-22	0.61	1	1.93	0.76
	(0.958)		(0.965)	(0.979)
TZT-75	0.31	0.50	1	0.38
	(0.944)	(0.965)		(0.931)
SLM	0.81	1.29	2.47	1
	(0.989)	(0.979)	(0.931)	

Werte in Klammern ( ) = $r^2 = b_{yx} \cdot b_{xy}$ (Bestimmtheitsmaß)

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seiten 153-156, Tab. 23-25

2.2 Vergleich unterschiedlicher Auflösemodelle mit Hilfe der Auflöseprofile **einzelner** Zubereitungen

Diese Situation stellt den allgemeinen Fall dar, bei dem unter speziellen Auflösebedingungen in verschiedenen Apparaten meist unterschiedlich verlaufende Freisetzungskurven einer Zubereitung zu beurteilen sind.

In die Untersuchung werden einbezogen:
Erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen (siehe Seite 142),
rasch lösliche Tabletten mit dem Wirkstoff Molsdidomin (siehe Seite 146),
rasch zerfallende Filmtabletten mit dem Wirkstoff Pirlindol (siehe Seite 146),
erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Molsidomin (siehe Seite 145) und
erodierbare Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Theophyllin (siehe Seite 146)

Als Auflösemodelle werden verwendet:
der Tablettenzerfallstest (**TZT**), Methode III, der Auflösungstester der USP,
die Rührblattmethode (**RBM**), Methode II der USP,
die Drehkolbenmethode (**DKM**), Resotest® (31,32),
Durchflußzellenmethoden (**DFZ**), DAC, Dissotest® (10) bzw. Desaga® (11) und
das Sartorius-Lösemodell (**SLM**) (51).

Zusätzlich zur Prüfung auf Äquivalenz wird in einigen Fällen zu deren Bewertung die Variabilität der Auflöseprofile mit berücksichtigt.

2.2.1 Rührblatt-Methode, Tablettenzerfallstester und Sartorius-Lösemodell am Beispiel einer erodierbaren Einbettungs-Tablette

Abb.50 zeigt im oberen Bildteil die Auflöseprofile, die bei Anwendung der genannten Auflösemodelle bei der Zubereitung (3) der erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen resultieren.

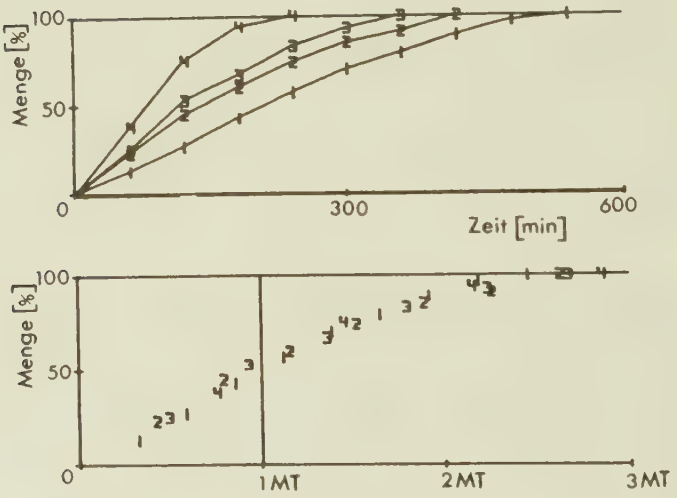


Abb.50: oben: Freisetzungsprofile von erodierbaren Einbettungs-Tabletten mit dem Wirkstoff Carbocromen, Zubereitung (3)
RBM(1), SLM(2), TZT-22(3), TZT-75(4)
unten: Darstellung der Freisetzungsprofile (1) bis bis (4) in Einheiten der mittleren Auflösezeit (MT)

Die relativen Dispersionen (VT/MT^2) der Auflösezeiten betragen 0.37 für die Rührblattmehtode,
0.49 für das Sartorius-Lösemodell und
0.46 bzw. 0.39 für die beiden Versuchsvarianten des Tablettenzerfallstestes.
Eine eindeutige Zuordnung eines Zeitgesetzes zu den Freisetzungsverläufen ist auf Grund dieser Werte nicht möglich, so daß die Prüfung auf Äquivalenz (Abb.50, unten) über eine einheitliche Skalierung der Zeitachsen versucht wird.
Die so transformierten Auflöseprofile stimmen weitgehend überein, sie erscheinen äquivalent. Alle vier Liberationsbedingungen können in diesem Falle für die In-vitro-Beurteilung des Wirkstofffreisetzung aus der Zubereitung eingesetzt werden und liefern grundsätzlich gleichwertige Ergebnisse .

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seiten 153-156, Tab. 23-25

2.2.2 Durchflußzellen-Methode und Rührblatt-Methode am Beispiel einer rasch löslichen Tablette

Dieses Beispiel ist gewissermaßen amtlichen Ursprungs. Die Zulassungsbehörde der Bundesrepublik Deutschland, das Bundesgesundheitsamt, stellte im Zuge der Zulassung dieser Tablettenzubereitung mit dem Wirkstoff Molsidomin folgende Frage: "Bitte erläutern Sie, warum für die Überprüfung der Wirkstoffabgabe aus den Tabletten die Durchflußzelle ohne Rücklauf und nicht die Paddle-Methode verwendet wird. Sofern vergleichende Untersuchungen vorliegen, bitte wir, diese beizubringen "
Die Gleichwertigkeit der Auflöseteste ist leicht und rasch zu belegen: Dazu sind lediglich zusätzliche Versuche mit der angesprochenen Rührblatt-Methode nötig.

Abb.51 zeigt im linken Bildteil die zeitlich recht unterschiedlichen Verläufe der Wirkstofffreisetzung nach beiden Methoden. Der Auflöseprozeß ist bei der Rührblatt-Methode nach ca.15 Minuten, bei der Durchflußzellen-Methode nach ca.75 Minuten abgeschlossen.
Die Prüfung, ob beide Auflöseprofile dennoch gleichwertig - äquivalent - sind erfolgt mit Hilfe des LEVY-Plots (rechter Bildteil).

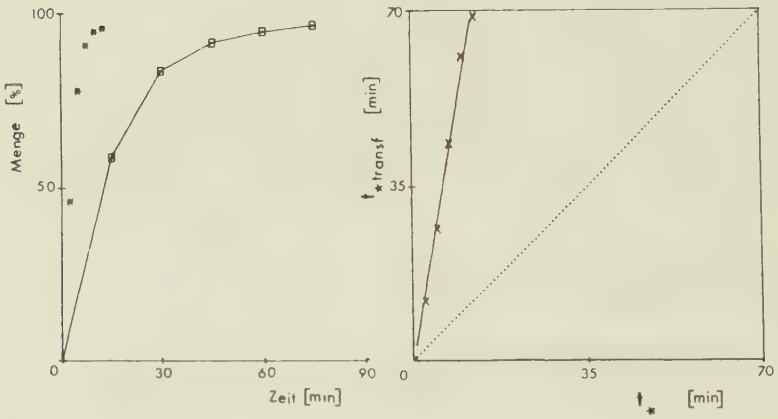


Abb.51:links: Molsidominfreisetzung aus Corvaton-forte-Tabletten, * = RBM, O = DFZ-Desaga (Referenz)

rechts: LEVY-Plot, ...= Identitätsgerade

Die beiden Liberationsbedingungen sind für die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes Molsidomin aus Corvaton-forte-Tabletten äquivalent in dem Sinne, daß Auflöse-profile resultieren, die sich durch eine lineare Trans-formation der Zeit wechselseitig aufeinander abbilden lassen. Die Rührblatt-Methode arbeitet in diesem Falle etwa 6 mal so rasch wie die verwendete Durchflußzellen-Methode. Die "Durchflußzellenkurve" stellt sozusagen eine Zeitlupenaufnahme der "Rührblattkurve" dar.
Das Ergebnis, nämlich die Gleichwertigkeit von Durch-flußzellen- und Rührblatt-Methode, wurde in diesem Falle von der Zulassungsbehörde anerkannt (63).

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 163, Tab. 32

2.2.3 Duchflußzellen-Methoden, Sartorius-Lösemodell, Rührblatt-Methode und Drehkolben-Methode am Beispiel einer rasch zerfallenden Filmtablette

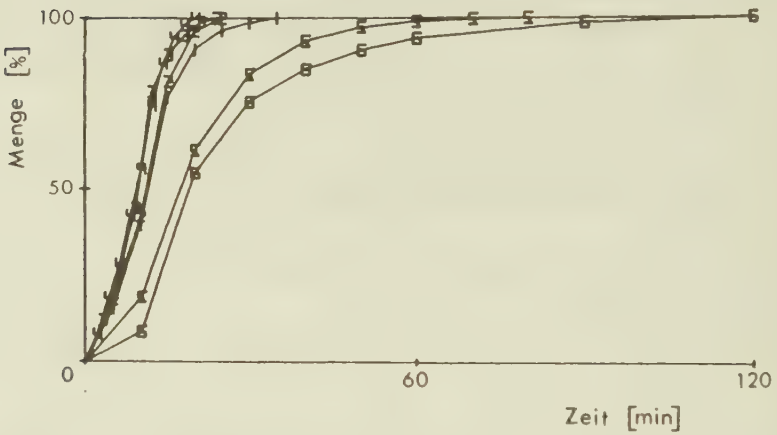


Abb.52: Pirlindolfreisetzung aus rasch zerfallenden Filmtabletten, 1 = RBM-50 (Referenz), 2 = RBM-100, 3 = DKM, 4 = SLM, 5 = DFZ-Desaga, 6 = DFZ-DAC

Abb.52 zeigt die Freisetzung von Pirlindol bei den rasch zerfallenden Filmtabletten unter Verwendung der Rührblatt-Methode mit 50 UpM (1) bzw. 100 UpM (2), der Drehkolben-Methode (3), des Sartorius-Lösemodells (4), der Durchflußzelle-Desaga (5) und der Durchflußzelle-DAC (6), jeweils n/100 HCl, +37°C, Sink-Bedingungen.
Die Wirkstofffreisetzung erfolgt mit den Methoden 1 bis 4 etwa gleich rasch, während die Durchflußzellen-Methoden (5 und 6) den Wirkstoff deutlich langsamer in Lösung gehen lassen.

Wählt man die Rührblattmetzhode mit 50 UpM als Vergleichsmethode, ergeben sich die in der Tab.12 angegebenen, mit Hilfe der numerischen Version der Methode der Momente berechneten Transformationsfaktoren:

Tab.12: Parameter der Transformationsfunktion für die Prüfung der Auflösetests auf Äquivalenz (numerische Version der Methode der Momente)

	(2)auf(1)	(3)auf(1)	(4)auf(1)	(5)auf(1)	(6)auf(1)
a (min)	-1.08	-0.61	-0.67	1.44	3.08
b	1.20	1.33	1.38	0.52	0.34

In Abb.53 sind die transformierten Auflöseprofile dargestellt.

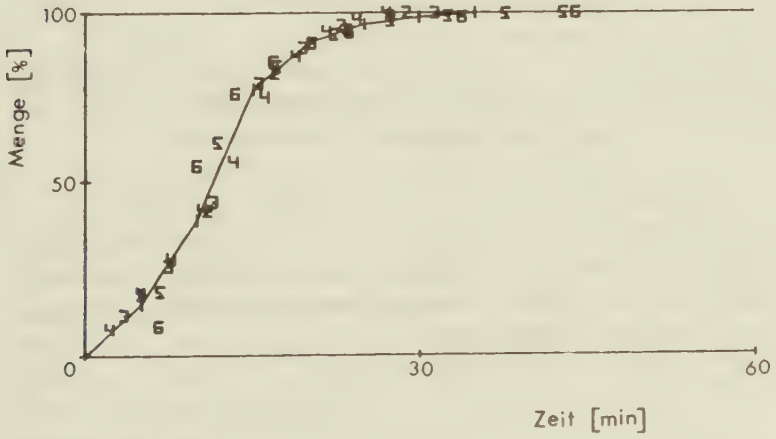


Abb.53: Darstellung der transformierter Freisetzungs profile von Pirlindol (2) bis (6) im Vergleich mit dem Bezugsprofil (1) (durchgezogene Linie), Kennzeichnung siehe Abb.52

Bei der Durchflußzelle-DAC (Kurve 6) wird eine Inäquivalenz deutlich, die vor allem im verzögerten Beginn und steileren Verlauf der Wirkstofffreisetzung zu liegen scheint.
Abb.54 vergleicht die Durchflußzelle-DAC mit der Rührblattmethode (100 UpM).

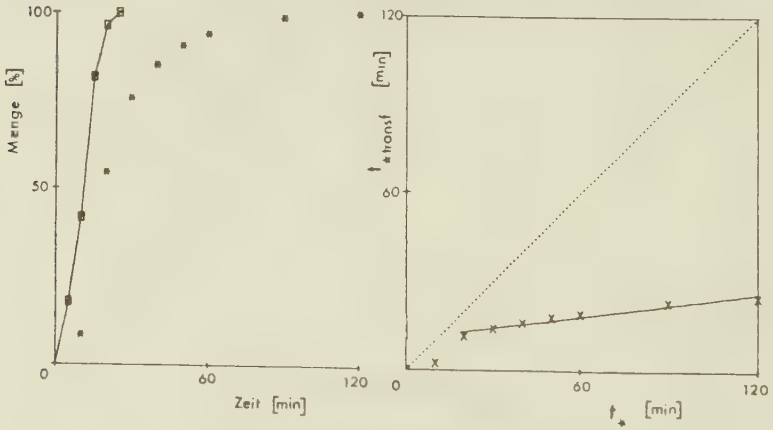


Abb.54: links: Pirlindolfreisetzung aus rasch zerfallenden Filmtabletten, * = DFZ-Desaga, O = RBM (Referenz)
rechts: LEVY-Plot, ... = Identitätsgerade

Der LEVY-Plot (rechter Bildteil) macht eine anfängliche Verzögerung der Wirkstofffreisetzung bei der DFZ-Methode im Vergleich mit der Rührblattmethode deutlich.

Abb.55 vergleicht die beiden Durchflußzellen-Methoden Desaga und DAC.

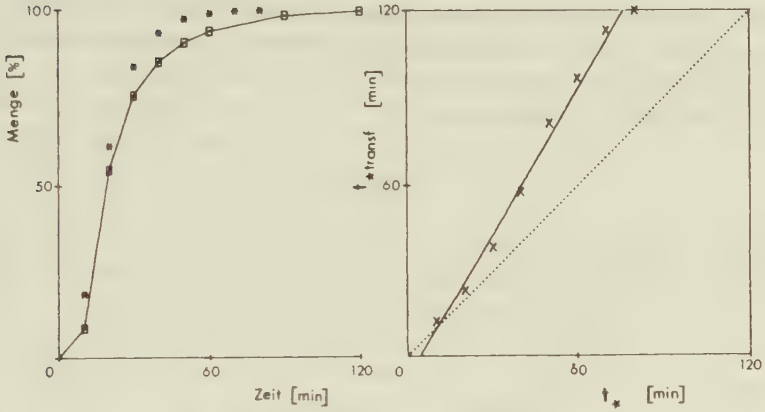


Abb.55: links: Pirlindolfreisetzung aus rasch zerfallenden Filmtabletten, * = DFZ-Desaga, O = DFZ-DAC (Referenz)
rechts: LEVY-Plot

Es wird weitgehende Gleichwertigkeit der Liberationsergebnisse, d.h. Gleichwertigkeit der Versuchanordnungen gefunden. Die Desaga-Durchflußzelle arbeitet etwa um die Hälfte rascher als die DAC-Durchflußzelle (rechter Bildteil, LEVY-Plot). Eine Verzugszeit bis zum Beginn der "beobachteten" Wirkstofffreisetzung (linker Bildteil) könnte auf die vergleichsweise geringe mechanische Beanspruchung in beiden Auflösezellen zurückzuführen sein. Diese bedingt offensichtlich, daß der Filmüberzug etwas verlangsamt abgelöst wird und die eigentliche Wirkstofffreisetzung etwas verzögert einsetzt.

Ein entscheidendes Kriterium für einen Freisetzungstest ist seine Reproduzierbarkeit. Diese läßt sich mit Hilfe der Variabilität der Auflöseprofile messen und kann z.B. in Form von Standardabweichungen angegeben werden. In Abb.56 sind die geglätteten Standardabweichungen ($1s_i$) der sechs Auflöseprofile auf der Ordinate über den jeweiligen transformierten Zeiten (Abszisse) dargestellt. Die Glättung der Kurvenverläufe erfolgt entsprechend Gleichung 94:

$$1s_i = 1s_{i-1}/4 + 1s_i/2 + 1s_{i+1}/4 \quad (\%) \qquad (Gl.94)$$

für $2 => i <= n-1$

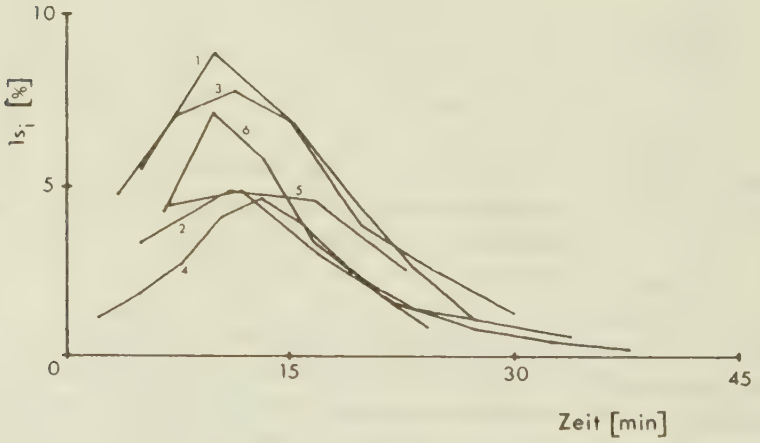


Abb.56: Darstellung der Reproduzierbarkeit der Pirlindolfreisetzung ($1s_i$) der Freisetzungsprofile (1) bis (6) in Abhängigkeit von der Zeit, Kennzeichnung siehe Abb.53

Die Rührblatt-Methode mit 100 UpM (2), $1s_{max}$ = 5.6 %, das Sartorius-Lösemodell (4), $1s_{max}$ = 5.2 %, und die Durchflußzelle-Desaga (5), $1s_{max}$ = 6.2 % zeichnen sich durch geringere Standardabweichungen aus verglichen mit der Rührblattmethode mit 50 UpM (1), $1s_{max}$ = 12.0 %, der Drehkolbenmethode (3), $1s_{max}$ = 8.8 %, und der Durchflußzelle-DAC (6) ($1s_{max}$ = 9.9 %).

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 167 ff, Tab. 35

2.2.4 Durchflußzellen-Methode, Sartorius-Lösemodell, Rührblatt-Methode und Drehkolben-Methode am Beispiel einer niedrig dosierten erodierbaren Einbettungs-Tablette

Die Verläufe der Molsidominfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (2), sind für die Rührblatt-Methode mit 50 UpM (1), das Sartorius-Lösemodell mit Glaskugeln (2), das Sartorius-Lösemodell ohne Glaskugeln (3), die Drehkolben-Methode (4) und die Durchflußzellen-Methode DAC (5) in Abb.57 dargestellt.
Das Freisetzungsmedium ist jeweils entmineralisiertes Wasser von 37°C, es herrschen Sink-Bedingungen. Entmineralisiertes Wasser wird hierbei eingesetzt, da auf Grund der in weiten Bereichen pH-unabhängigen Löslichkeit des Wirkstoffes und der Zusammensetzung des Einbettungsmaterials keine Beeinflußung des Freisetzungsverhaltens durch den pH-Wert zu erwarten ist.

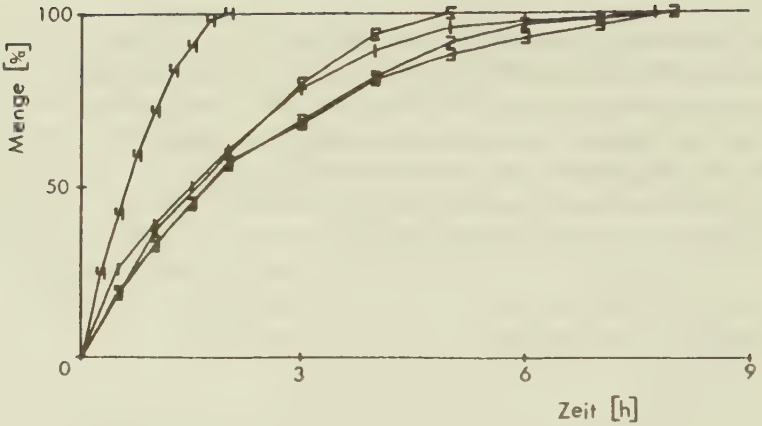


Abb.57: Molsidominfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, Zubereitung (2), 1 = RBM-50 (Referenz), 2 = SLM, 3 = SLM-H_2O, 4 = DKM, 5 = DFZ-DAC

Mit Ausnahme der Drehkolbenmethode (4) liegen die Freisetzungsprofile der übrigen Versuchsanordnungen innerhalb einer angemessenen Bandbreite und bestätigen eine Unempfindlichkeit der galenischen Konzeption gegenüber den angewendeten mechanisch-hydrodynamischen Belastungen. Dient die Freisetzungskurve der Rührblatt-Methode (1) als Referenz, lassen sich die anderen Kurvenverläufe mit Hilfe der in Tab.13 angegebenen Transformationsfaktoren auf die Vergleichskurve (1) projezieren (siehe Abb.58).

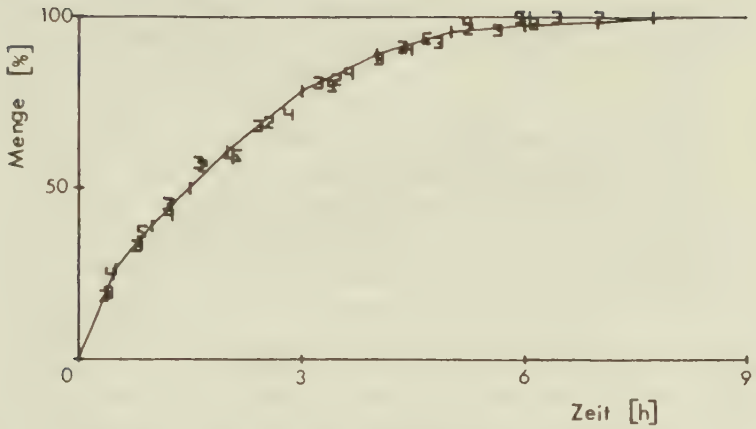


Abb.58: Darstellung der transformierten Freisetzungsprofile von Molsidomin (2) bis (4) im Vergleich mit dem Bezugsprofil (1) (durchgezogene Linie), Kennzeichnung siehe Abb.57

Tab.13: Parameter der Transformationsfunktion für die Prüfung der Auflösetests auf Äquivalenz

	(2)auf(1)	(3)auf(1)	(4)auf(1)	(5)auf(1)
a (h)	-0.11	0.00	-0.38	-0.41
b	0.89	0.80	3.20	1.27

Der Vergleich der geglätteten Standardabweichungen ($1s_i$) läßt keinen wesentlichen Unterschied in der Variabilität der Auflöseprofile der angewendeten Methoden erkennen; d.h., alle Verfahren und Versuchsvarianten arbeiten mit ähnlicher Reproduzierbarkeit (siehe Abb.59).

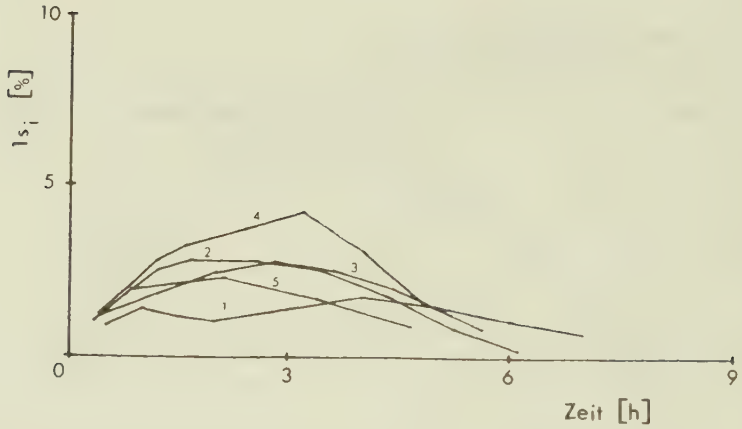


Abb.59: Darstellung der Reproduzierbarkeit der Molsidominfreisetzung ($1s_i$) der Freisetzungsprofile (1) bis (5) in Abhängigkeit von der Zeit, Kennzeichnung siehe Abb.58

Die Drehkolbenmethode (4) stellt einen beschleunigten Freisetzungstest dar: Information von gleicher Qualität (Äquivalenz und Variabilität) wird in kürzerer Zeit (2 h gegenüber 6 bis 8 h) geliefert.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 165 ff, Tab. 34

2.2.5 Durchflußzellen-Methode, Sartorius-Lösemodell, Tablettenzerfallstester und Rührblatt-Methode am Beispiel einer hochdosierten erodierbaren Einbettungs-Tablette

In einem Vorversuch werden spezielle Bedingungen am Sartorius-Lösemodell untersucht:
Erodierbare Einbettungs-Tabletten setzen den Wirkstoff Theophyllin praktisch unabhängig davon frei, ob ein pH-Gradient gewählt wird (pH 1.2 nach pH 6.5) oder nicht (Kurve 2 bzw.3 in Abb.60) bzw. ob man mit oder ohne die mitrotierenden Glaskugeln arbeitet (Kurve 3 bzw.4 in Abb.60).

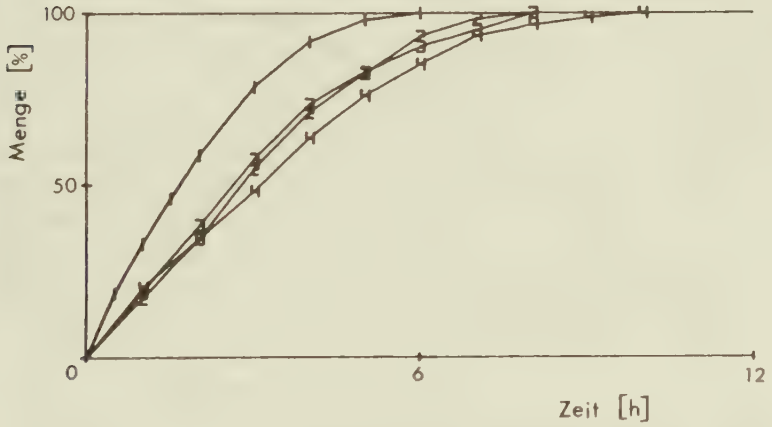


Abb.60: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, 1 = RBM-200 (Referenz), 2 = SLM-121/651 (pH 1.2 nach pH 6.5), 3 = SLM-H_2O, 4 = SLM-H_2O/o.K. (ohne Glaskugeln)

Die Freisetzungkurven 2, 3 und 4 sind in Abb.60 zusammen mit dem nach der Rührblatt-Methode (200 UpM) ermittelten Auflöseprofil (Kurve 1) dargestellt.

Die in der Tabelle 14 angegebenen Transformationsfaktoren zur Abbildung nahe der "Rührblattkurve" ergeben die in Abb.61 gezeigte Darstellung der transformierten Daten.

Tab.14: Parameter der Transformationsfunktion für die Prüfung der Auflösetests auf Äquivalenz (numerische Version der Methode der Momente)

	(2)auf(1)	(3)auf(1)	(4)auf(1)
a (h)	-0.30	-0.10	-0.08
b	0.73	0.68	0.59

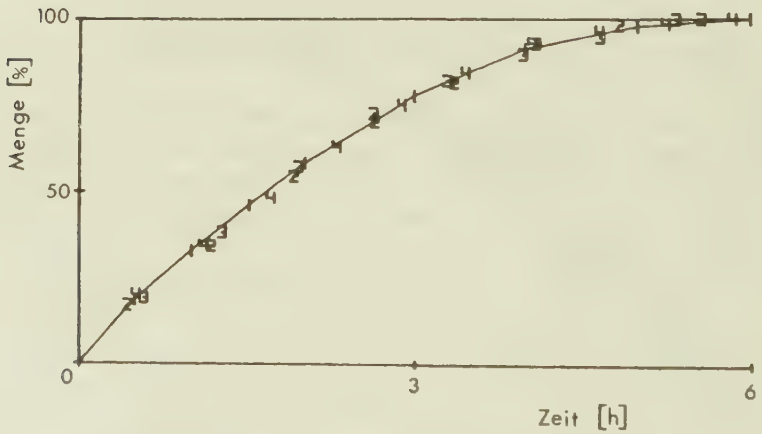


Abb.61: Darstellung der transformierten Freisetzungsprofile von Theophyllin (2) bis (4) im Vergleich mit dem Bezugsprofil (1) (durchgezogene Linie), Kennzeichnung siehe Abb.60

Alle Versuchbedingungen und Versuchsvarianten erscheinen äquivalent. Auch arbeiten alle Versuchsbedingungen bzw. Versuchsvarianten mit der gleichen, guten Reproduzierbarkeit (siehe Abb.62).

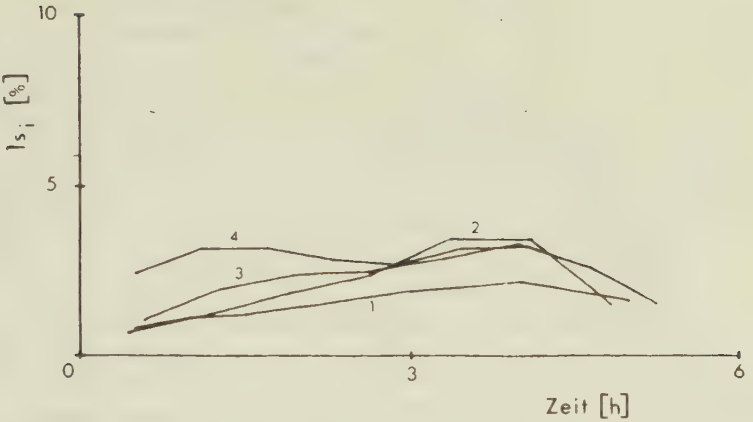


Abb.62: Darstellung der Reproduzierbarkeit der Theophyllinfreisetzung ($1s_i$) der Freisetzungsprofile (1) bis (4) in Abhängigkeit von der Zeit, Kennzeichnung siehe Abb.60

In Abb.63 werden verglichen:
die Rührblatt-Methode mit 200 UpM (1),
die Rührblatt-Methode mit 100 UpM (2),
der Tablettenzerfallstester mit 22 mm Hub (3) und die Durchflußzelle-DAC (Turbulenz) (4).
Turbulenz bedeutet, daß auf eine laminare Ausrichtung des Lösungsmittelstromes (Glaskugelfüllung) möglichst verzichtet wurde.

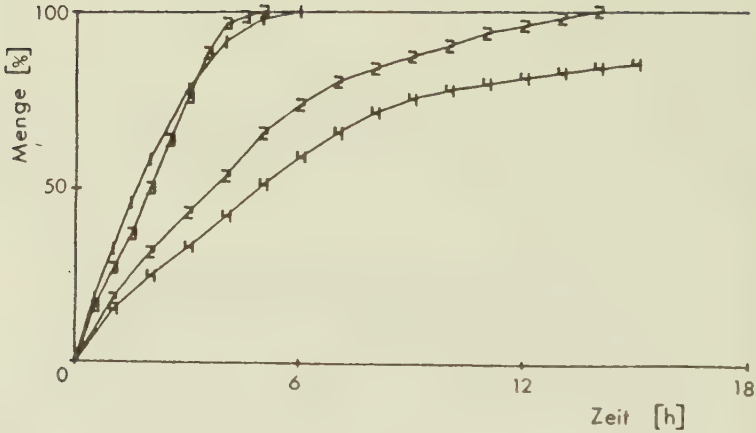


Abb.63: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten, 1 = RBM-200 (Referenz), 2 = RBM-100, 3 = TZT-22, 4 = DFZ-DAC (Turbulenz)

In Tab.15 sind Tranformationsfaktoren für die Abbildung der Freisetzungsprofile (2), (3) und (4) nahe der Referenz (1) angegeben.

Tab.15: Parameter der Transformationsfunktion für die Prüfung der Auflösetests auf Äquivalenz

	(2)auf(1)	(3)auf(1)	(4)auf(1)
a (h)	0.18	-0.34	0.07
b	0.40	1.13	0.32 (bis 75%)
			0.11 (ab 75%)

Die Transformationsfaktoren a und b für die Abbildung der Ergebnisse der Durchflußzelle-DAC (4) nahe der Referenzkurve (Rührblatt-Methode, 200 UpM (1)) werden mit Hilfe des LEVY-Plots (unter Annahme 100 %-iger Wirkstofffreisetzung) geschätzt (siehe Abb.64).

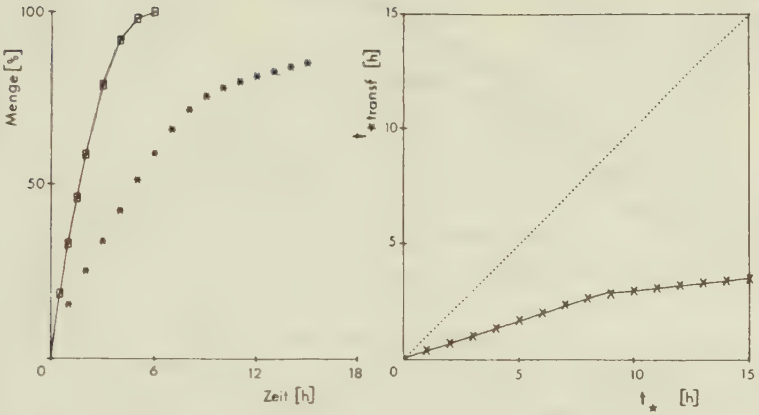


Abb.64: links: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Matrixtabletten, * = DFZ-DAC (Turbulenz), O = RBM-200 (Referenz)
rechts: LEVY-Plot, ...= Identitätsgerade

Es resultiert kein einfacher linearer Zusammenhang: Bis zu etwa 75 %-iger Wirkstofffreisetzung löst die Rührblatt-Methode mit 200 Upm in etwa 1/3 der Zeit der Durchflußzelle (b = 0.32) (Tab.15). Für die restlichen 25 % Wirkstoffliberation arbeitet die Durchflußzellen-Methode noch langsamer (b = 0.11).

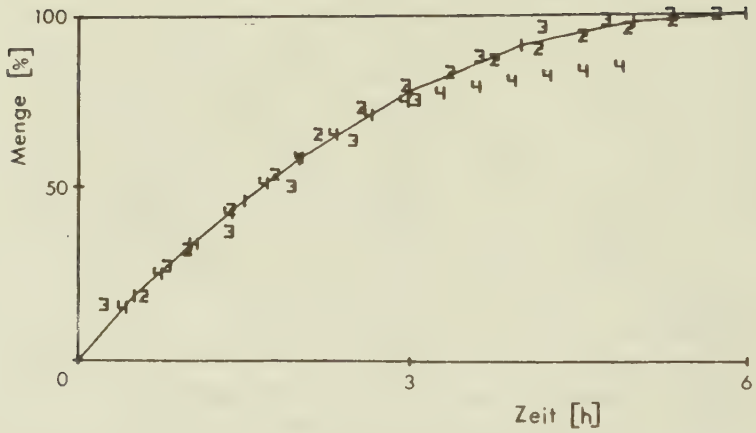


Abb.65: Darstellung der transformierten Freisetzungsprofile von Theophyllin (2) bis (4) im Vergleich mit dem Bezugsprofil (1) (durchgezogene Linie), Kennzeichnung siehe Abb.63

Die Darstellung der transformierten Daten (Abb.65) läßt erkennen, daß die Auflöseprofile der Versuchsvarianten der Rührblatt-Methode mit 200 UpM (1) bzw. 100 UpM (2) äquivalent sind, während der Tablettenzerfallstester (3) systematisch Abweichungen von der Referenzkurve (1) zeigt und die Durchflußzelle-DAC mit Turbulenz (4) von 75%-iger Freisetzung an wesentlich langsamer freisetzt.

Die Reproduzierbarkeit der Liberationsbedingungen betreffend läßt sich Abb.66 derart interpretieren, daß die Durchflußzellenmethode-DAC mit Turbulenz (4) eher die Variabilität der Liberationsbedingungen anzeigt als Unterschiede in der zu prüfenden Formulierung.

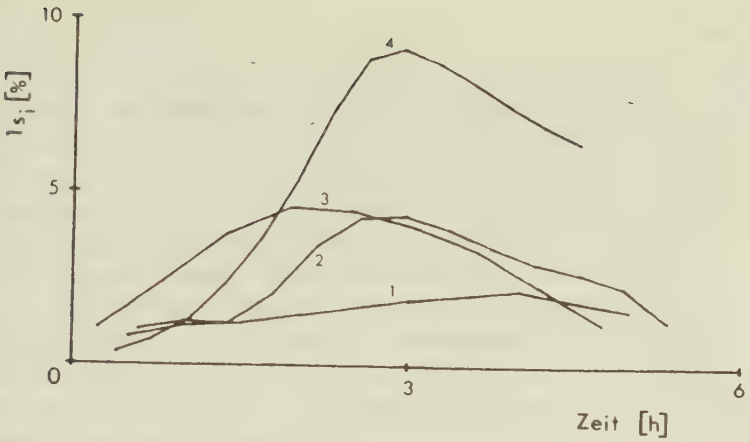


Abb.66. Darstellung der Reproduzierbarkeit der Theophyllinfreisetzung ($1s_i$)der Freisetzungsprofile (1) bis(4) in Abhängigkeit von der Zeit, Kennzeichnung siehe Abb.63

Die Rührblatt-Methode mit 200 UpM (1) kann in dieser Hinsicht im vorliegenden Beispiel als Methode der Wahl gelten.

Abschließend werden noch Versuchsvarianten der Durchflußzelle-DAC miteinander verglichen:

3000 ml Durchfluß / h mit Turbulenz (1),
3000 ml Durchfluß / h ohne Turbulenz (2) und
1000 ml Durchfluß / h ohne Turbulenz (3).

Abb.67 zeigt die drei Auflöseprofile (links).

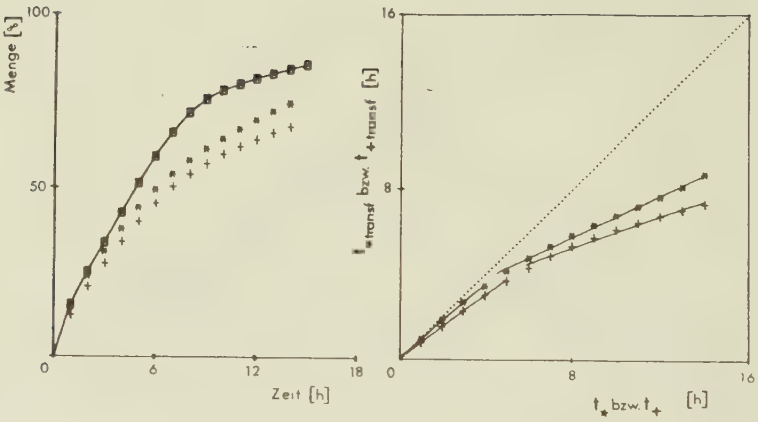


Abb.67: links: Theophyllinfreisetzung aus erodierbaren Einbettungs-Tabletten
+ = DFZ-DAC-1L/h, * = DFZ-DAC-3L/h,
O = DFZ-DAC-3L/h (Turbulenz) (Referenz)
rechts: LEVY-Plot, ... = Identitätsgerade

Mit Hilfe des LEVY-Plots (rechts) wird deutlich, daß systematische Unterschiede zwischen den Freisetzungsprofilen in Abhängigkeit vor den Randbedingung Turbulenz bestehen, während die Randbedingung Durchflußrate weitgehend ohne Einfluß bleibt.
Welche der Durchflußzellen-Methoden bzw. ob die Rührblatt-Methode (siehe Abb.63) das In-vivo-Auflösegeschehen wiedergibt, müßten dementsprechende Untersuchungen ergeben.

Liberationsbedingungen und Auflöseergebnisse:
Seite 169 ff, Tab. 36

D) DISKUSSION

Im methodischen Teil der Arbeit (Teil B) werden zunächst die Parameter Mittelwert (MT, erstes Moment) und Varianz (VT, zweites zentrales Moment) der Auflösezeiten dargelegt und Methoden zu deren Ermittlung erläutert. Dabei wird aufgezeigt, daß bei ausreichend eng vermessenen Auflöseprofilen die Varianz der Auflösezeiten mit einem kleineren systematischern Fehler geschätzt wird, wenn man mit der "Pyramidenstumpfformel" arbeitet im Vergleich mit der einfacheren einfacheren "Quaderformel". Für den Vergleich von Liberationsergebnissen mit Hilfe der Prüfung auf Äquivalenz werden die numerische und die graphische Version (LEVY-Plot) der Methode der Momente vorgestellt.

Im allgemeinsten Fall sind **alle** (theoretisch unendlich viele) Momente der Auflösezeiten notwendig, um einen Kurvenverlauf vollständig zu charakterisieren (80). Wenn den experimentellen Daten Modelle (mathematische, physikalische etc.) unterstellt werden können, dann werden höhere Momente in Abhängigkeit von der Komplexität der Modellvorstellungen für die Beschreibung und Darstellung der Kurvenverläufe in vielen Fällen überflüssig. So genügen z.B in vielen Fällen zusätzlich zur insgesamt in Lösung gehenden Arzneistoffmenge M_o, das erste und das zweite zentrale Moment der Auflösezeiten (mittlere Auflösezeit MT, Varianz der Auflösezeiten VT).

Im besonderen wird dann rechnerisch hergeleitet, daß zwischen den Momenten der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten, nämlich dem Mittelwert (MT) und der Varianz (VT) und Kenngrößen von Modellfunktionen (z.B. Geschwindigkeitskonstanten) Zusammenhänge bestehen können:

Für Vorgänge nullter und erster Ordnung sowie für das Quadrat- und Kubikwurzelgesetz genügen allein die insgesamt in Lösung gehende Arzneistoffmenge (M_o) und das erste Moment der Auflösezeiten (MT), um das Freisetzungsprofil vollständig zu charakterisieren.
Die Parameter für komplexere mathematische Ausgleichsfunktionen (z.B. Weibull-Funktion) können mit Hilfe zusätzlicher höherer Momente der Auflösezeiten eindeutig ermittelt werden.
Für die Weibull-Funktion wird zur Schätzung der Modellparameter kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und Formfaktor (ß) zusätzlich noch die Varianz der Auflösezeiten (VT) benötigt:
Die relative Dispersion der Auflösezeiten (VT/MT^2) liefert mit dann Hilfe der Gamma-Funktion den Zusammenhang zwischen den Modellparametern und den Momenten der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten. Für den Zusammenhang zwischen VT/MT^2, ß und $t_{63.2\%}$ wird eine Tabelle erstellt (Tafel IX).

Widerlegt wird der zur Bewertung der Auflösezeit mittels der Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten irrtümlich aufgestellte Lehrsatz (50), daß bei Daten, die einer Weibull-Funktion entsprechen, der Zeitpunkt einer 63.2%-igen Wirkstofffreisetzung in jedem Falle (d.h. unabhängig vom Formfaktor ß) der mittleren Auflösezeit (MT) entspricht.
Ebenfalls widerlegt wird die gängige Lehrmeinung (56), daß Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten keine oder wenig Information hinsichtlich der Kurvenform beinhalten.

Unterstellt man im speziellen Fall dem Freisetzungsgeschehen zwei hintereinandergeschaltete exponentielle Vorgänge im Sinne einer Bateman-Funktion und beobachtet dann den daraus resultierenden Freisetzungsverlauf, so können die Modellparameter (Geschwindigkeitskonstanten k'_1 und k'_2) mit Hilfe von MT und VT ermittelt werden (3):
Die Lösungen der quadratischen Gleichung

$$k'_{1,2} = 2/(MT \pm \sqrt{(2 \cdot VT - MT^2)}) \quad (1/Zeit) \qquad (GL.95)$$

ergeben k'_1 und k'_2.

Eine Zuordnung von k'_1 und k'_2 zu speziellen Teilvorgängen, z.B. Zerfall, Auflösung, bedarf zusätzlicher Information, z.B. aus anderen Versuchen.

Aus Gl.95 wird offensichtlich, daß eine "entartete Batemanfunktion" ($k=k'_1=k'_2$) (17)

$$dM(t) / dt = M_o \cdot t \cdot k \cdot e^{-kt} \qquad (Menge) \qquad (Gl.96)$$

vorliegen kann,
wenn der Ausdruck $(2 \cdot VT - MT^2)$ unter der Wurzel Null wird, d.h. wenn die relative Dispersion der Verweilzeiten (VT/MT^2) den Wert 0.5 annimmt.
Dann hat die Geschwindigkeitskonstante k den Wert:

$$k = 2 / MT \qquad (1/Zeit) \qquad (Gl.97)$$

Mit den so geschätzten Geschwindigkeitskonstanten k'_1 und k'_2 bzw. k lassen sich die genannten Auflöseprofile beschreiben entsprechend den Gleichungen:

$$M(t) = M_o \cdot (1 - 1/(k'_1 - k'_2) \cdot (k'_1 \cdot e^{-k'_2 \cdot t} - k'_2 \cdot e^{-k'_1 \cdot t}))$$

(Menge) (Gl.98)

für die Bateman-Funktion bzw.

$$M(t) = M_o \cdot (1 - (1 + t \cdot k) \cdot e^{-k \cdot t}) \quad \text{(Menge)} \quad \text{(Gl.99)}$$

für die entartete Bateman-Funktion.

Die relative Dispersion der Auflösezeiten (VT/MT^2) ermöglicht es, eine Zuordnung von Zeitgesetzen der Wirkstofffreisetzung anzugeben:
Es kann ein
Vorgang 1.Ordnung vorliegen, wenn $VT/MT^2 = 1$,das
Quadratwurzelgesetz vorliegen, wenn $VT/MT^2 = 0.8$,das
Kubikwurzelgesetz vorliegen, wenn $VT/MT^2 = 0.6$, eine
entartete Batemanfunktion, wenn $VT/MT^2 = 0.5$ und ein
Vorgang 0.Ordnung vorliegen, wenn $VT/MT^2 = 0.33...$

$VT/MT^2 > 1$ kann auch eine "überhöhte e-Funktion" mit $\beta<1$, $VT/MT^2 < 1$ kann auch eine "sigmoide e-Funktion" mit $\beta>1$ im Sinne der Weibull-Funktion bedeuten.
Bei einer relativen Dispersion $VT/MT^2 < 1.6$ und Vorliegen eine Weibull-Funktion kann für viele Fälle in der Praxis gelten: $t_{63.2\%}$ entspricht MT.

$VT/MT^2 = 0.5$ kann auch bedeuten, daß dem Auflösegeschehen ein Vorgang gemäß einer entarteten Bateman-Funktion zu Grunde liegt.

Die Geschwindigkeitskonstanten der besprochenen einfachen Zeitgesetze lassen sich in Einheiten der mittleren Auflösezeit (MT) angeben:

Vorgang 0.Ordnung $k_o = M_o/(2 \cdot MT)$ (Menge/Zeit)

Vorgang 1.Ordnung $k_1 = 1/MT$ (1/Zeit)

Quadratwurzelgesetz $k_2 = M_o/(3 \cdot MT)^{1/2}$ (Menge/Zeit$^{1/2}$)

Kubikwurzelgesetz $k_3 = M_o^{1/3}/(4 \cdot MT)$ (Menge$^{1/3}$/Zeit)

entartete Bateman-Funktion $k = 2/MT$ (1/Zeit)

Parameter eines modellierten Auflöseprofils lassen sich auch über charakteristische Zeitparameter schätzen:

Der mittleren Auflösezeit (MT) entspricht
die 58 %-Zeit bzw. $t_e/3$ beim Quadratwurzelgesetz,
die 59 %-Zeit bzw. $t_e/4$ beim Kubikwurzelgesetz,
die 63 %-Zeit bzw. $t_{1/2}/\ln 2$ bei monoexponentieller Freisetzung und
die 50 %-Zeit bzw. $t_e/2$ bei Vorgängen nullter Ordnung.
Dabei bedeutet t_e die Endzeit eines Vorganges,
$t_{1/2}$ die Halbwertszeit eines monoexponentiellen Geschehens.
Für die Praxis kann so die Zeit für 55-60 %-ige Freisetzung in vielen Fällen als ein grober Schätzer für den Mittelwert der Auflösezeiten (MT) gelten.
Dies trifft vor allem unter dem Gesichtspunkt zu, daß bei Mischungen von Zubereitungen, wie z.B. von verschiedenen Mikrokapselpopulationen, sich die mittleren Auflösezeiten der Teildosen anteilig gewichtet zur mittleren Auflösezeit der Mischung addieren.
Dies ist auch bei Mischungen von Zubereitungen zu erwarten, deren Freisetzungsprofile unterschiedlichen Zeitgesetzen entsprechen.

Die Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten können somit zur modellfreien (z.B.Weibull-Funktion) und modellgebundenen (z.B. Kubikwurzelgesez) Reparametrisierung von Auflösedaten eingesetzt werden.
Modellfrei soll heißen, daß keine pysikalische Modellvorstellung (Art der Lösungs-bzw. Diffusionskinetik) zugrunde gelegt wird.

Prinzipiell erscheint es sinnvoll, zusätzlich zu den experimentellen Auflösedaten, die die insgesamt in Lösung gehende Arzneistoffmenge M_o und eine Verzugszeit t_{lag} bis zum Freisetzungsbeginn einschließen, den Mittelwert MT, die Varianz VT und die relative Dispersion VT/MT^2 der Auflösezeiten zu schätzen und zu speichern.
Für die galenische bzw. biopharmazeutische Entwicklungsarbeit und für die Qualitätssicherung von Handelsprodukten könnte eine derartige Datenbank die Basis darstellen, um zu einer Systematik von galenischen Konzeptionen hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung zu gelangen.

Im Ergebnisteil der Arbeit (Teil C) werden zunächst die theoretischen Herleitungen zur Parametrisierung von Auflöseprofilen mit Hilfe praktischer Beispiel getestet und unter Beweis gestellt (Teil I).
Auflösprofile entsprechend nullter und erster Ordnung, dem Quadrat-und Kubikwurzelgesetz folgend sowie der Weibull-Funktion entsprechend werden ausgehend von experimentell ermittelten Momenten der Auflösezeiten (Mittelwert und Varianz) rekonstruiert.
Anders als bei der Anpassung eines Modells mit Hilfe von Regressionsrechnungen (curve-fitting) wird beim angewendeten Verfahren zunächst von der allgemeinen Information (M_o,MT,VT) ausgegangen.

Auf Grund der relativen Dispersion der Auflösezeiten (VT/MT^2), die ein Maß für die Breite der Verteilung der Auflöszeiten darstellt und die Hinweise auf ein zu unterstellendes Modell geben kann, werden Modellparameter (z.B. k_1 bzw. $t_{63.2\%}$ und ß) geschätzt. Über die Annahme oder Ablehnung der untertstellten Modellvorstellung entscheidet der Vergleich der darstellbaren Auflöseprofile mit den experimentellen Daten.

Bei einer gefundenen Gesetzmäßigkeit ist allerdings jeweils zu prüfen, ob diese in erster Linie durch die galenische Formulierung oder durch die speziellen Freisetzungsbedingungen (pH-Gradient, Mechanik, Hydrodynamik) bedingt ist.
Vorrangig vor jeder Charakterisierung für einen Vergleich auf Basis eines z.B. physikalischen Modells steht damit die Charakterisierung auf Basis der Parameter der Verteilungsfunktion der Freisetzungszeiten, da eine Parametrisierung mit Hilfe mathematischer, physikalischer oder physiologischer Modelle nur in Ausnahmefällen möglich und an modellspezifische Randbedingungen geknüpft ist.

Teil II der experimentellen Arbeit befaßt sich mit Zusammenhängen zwischen Auflöseverhalten und Formulierungsfaktoren, wiederum charakterisiert durch die Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten.
An einigen Beispielen wird zunächst aufgezeigt, daß der globale Parameter mittlere Auflösezeit (MT) in quantifizierbarer Weise von der Zusammensetzung (z.B. dem Mengenanteil eines Hilfsstoffes) abhängen kann. In diesem Zusammenhang wird das Postulat, daß sich die mittlere Auflösezeit bei einer Mischung von Zubereitungen eines Wirkstoffes als die Summe der dosis-anteilig gewichteten mittleren Auflösezeiten der Bestandteile ergibt (**Additivität der mittleren Auflösezeiten**), für ähnliche Zubereitungen unter Beweis gestellt.
Für "Familien von Zubereitungen" (ähnlich zusammengesetzte und ähnlich hergestellte Zubereitungen) wird aufgezeigt, daß meist Auflöseprofile resultieren, die sich durch eine lineare Transformation der Zeitachse wechselseitig aufeinander abbilden lassen.

Solche "äquivalenten" Zubereitungen besitzen gewissermaßen eine **analoge Struktur** und werden als **ähnlich** hinsichtlich der Liberationseigenschaften bezeichnet.
Für die Entwicklung und Qualitätssicherung von Arzneizubereitungen ergeben sich mit Hilfe der Äquivalenzprüfung Möglichkeiten, Unterschiede bzw. Veränderungen in der Wirkstoffliberation qualitativ zu erfassen und quantitativ auszuwerten.

Teil III behandelt zunächst den Einfluß unterschiedlicher Versuchsbedingungen eines Auflösetests auf das Liberationsverhalten.
Der Einfluß unterschiedlicher Auflösemedien sowie unterschiedlicher Mechanik und Hydrodynamik äußert sich in Abhängigkeit von den Eigenschaften der galenischen Zubereitung in den Parametern der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten.
Dabei erweist sich die galenische Konzeption der untersuchten Zubereitung unterschiedlich empfindlich gegenüber Änderungen der physikalisch-chemischen und hydrodynamischen Randbedingungen.
Abschließend wird umfangreich die Frage nach der Vergleichbarkeit, d.h. Austauschbarkeit von Auflösetests untersucht.
Unterschiedliche Auflösemodelle führen bei Serien ähnlich zusammengesetzter und ähnlich hergestellter Zubereitungen oft zu linearen Zusammenhängen zwischen den mittleren Auflösezeiten im jeweiligen Auflösetest und Formulierungsfaktoren.

Sie besagen, daß ein Apparat bzw. eine Versuchsvariante für die Mitglieder einer "Familie von Zubereitungen" definiert rascher oder langsamer arbeitet (d.h. Wirkstoff freisetzt) als ein anderer Apparat bzw. eine andere Versuchsvariante.
In einigen Fällen des Vergleichs zweier Auflöseprofile werden bei der Auftragung der Zeiten für gleiche Mengen (LEVY-Plot) keine einfachen linearen Zusammenhänge, sondern bilineare Abhängigkeiten gefunden. D.h. für verschiedene Abschnitte der Auflöseprofile gelten unterschiedliche Transformationsfaktoren.
Die Frage der Vergleichbarkeit (Äquivalenz) **persönlich bevorzugter** Auflösetests mit **offizinellen** (d.h.,in Arzneibüchern empfohlenen) bzw.mit **semi-offizinellen** (d.h. für Arzneibücher vorgeschlagenen) wird an Hand verschiedener Zubereitungen untersucht. Dabei werden Auflöseprofile hinsichtlich der linearen Transformierbarkeit miteinander verglichen.
In den meisten Fällen wird Äquivalenz zwischen den offizinellen Methoden (Rührblatt-Methode, Tablettenzerfallstester), der semi-offizinellen Methode (Durchflußzellen-Methode DAC) und persönlich bevorzugten Methoden (Durchflußzelle-Desaga, Sartorius-Lösemodell, Drehkolben-Methode) gefunden.
Die Bewertung der verschiedenen Auflösetests schließt auch die Reproduzierbarkeit der Auflöseprofile (in Form der Standardabweichungen) ein. Dabei treten je nach Arzneiform bei den einzelnen Modellen deutliche Unterschiede auf.
Beschleunigte Freisetzungstests mit nachgewiesener Äquivalenz liefern die gleiche Information in kürzerer Zeit und sind aus ökonomischen Gründen vor allem bei verlängert freisetzenden (extended release) Zubereitungen (55) angebracht.

Da beschleunigte Freisetzungskurven aus der besonderen "**Empfindlichkeit**" der **galenischen Formulierung** gegenüber der erhöhten "**Aggresivität**" der **Liberationsbedingungen** resultieren, sollte in jedem Fall für und wider den Einsatz eines persönlich bevorzugten beschleunigten Auflösemodells durch Vergleich (**Prüfung auf Äquivalenz**) mit offizinellen bzw. semi-offizinellen Methoden entschieden werden. Dies gilt natürlich im Prinzip für jedes nicht offizinelle Auflösemodell.

Die In-vivo-Relevanz von In-vitro-Liberationsbedingungen kann grundsätzlich mit Hilfe derselben Methoden untersucht werden, wie sie beim Vergleich zweier In-vitro-Freisetzungskurven angewendet werden.
Zur Aufbereitung der In-vivo-Daten (Blutspiegelverläufe, Urinausscheidungsraten) sind aber die Techniken der Entfaltung bzw. Faltung notwendig (8,35,42,57,77).
Vergleichend zu bewerten ist dann zum einen die In-vitro-Auflösekurve einer Arzneiform und das durch Dekonvolutionsrechnung ermittelte In-vivo-Auflöseprofil. Dabei wird wiederum auf Äquivalenz geprüft, gegebenenfalls sind die Transformationsfaktoren zu berechnen.
Zum anderen kann z.B. bei einer optimierten Arzneiform der mit Hilfe der gegebenenfalls transformierten In-vitro-Auflösekurve durch Konvolutionsrechnung vorhergesagte Blutspiegleverlauf mit den experimentellen Blutspiegeldaten verglichen werden (6,7,39,40,46-48,60, 64,68-70,75,76).

Ein derartiges Vorgehen wird in der Ausgangssituation angesprochen mit ".....**in vivo eichen**.....".
PAUL REISEN folgert weiter:

"SOLCHE MODELLE MÜSSEN EINGANG IN DIE ARZNEIBÜCHER FINDEN. NUR SO SICHERN SIE DEM ARZT UND DEM KRANKEN HOCHWERTIGE ARZNEIZUBEREITUNGEN GLEICHMÄßIGER BESCHAFFENHEIT."

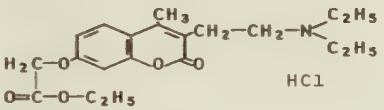
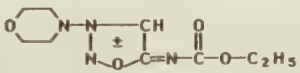
E) EXPERIMENTELLER TEIL

1. Eigenschaften der verwendeten Arzneistoffe

1.1 Bezeichnungen, Formeln, Molekulargewichte

In Tab.16 sind die in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe durch international gültigen Kurzbezeichnungen (INN), chemischen Bezeichnungen, Strukturformeln, Summenformeln und die Molekulargewichte charakterisiert:

Tab.16: Verwendete Arzneistoffe

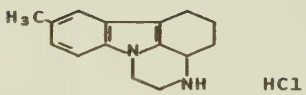
Arzneistoff	Strukturformel
Carbocromen-hydrochlorid[1]	
(3-(2-Diäthyl-amino-äthyl)-4-methyl-7-(Carbäthoxy-methoxy)-2-oxo-1,2-chromen-hydrochlorid)	
$C_{20}H_{28}ClNO_5$	Molekulargewicht 397.7
Molsidomin[1]	
(N-Carboxy-3-morpholino-sydnonimin-äthylester)	
$C_9H_{14}N_4O_4$	Molekulargewicht 242.2

[1] Hersteller: Cassella AG, Frankfurt/Main

Pirlindol-hydrochlorid[1)]

(8-Methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-pyrazino-(3,2,1-jk)-carbazol-hydrochlorid)

$C_{15}H_{19}Cl\ N_2$

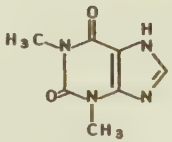


Molekulargewicht 262.8

Theophyllin[2)]

(1,3-Dimethyl-2,6(1H,3H)-purindion)

$C_7H_8N_4O_2$

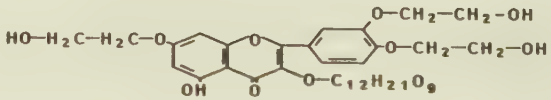


Molekulargewicht 180.2

Troxerutin[2)]

(7,3´,4´-Tri-(hydroxyäthyl)-rutosid)

$C_{33}H_{42}O_{19}$



Molekulargewicht 742.7

[1)] Hersteller: Cassella AG, Frankfurt/Main

[2)] Hersteller: Knoll AG, Mannheim

1.2 Spektralphotometrische Bestimmungsmethoden

Die UV-Spektren der verwendeten Arzneistoffe im Lösungsmittel n/100 HCl sind in Abb.68 dokumentiert. Die Spektren aller fünf Substanzen bleiben unverändert bei +37 °C über einen Zeitraum von 12 Stunden, wenn sich die Substanzen in saurem (pH 2) und neutralem (pH 6.5 bis 7.5) Milieu befinden. Zur Kontrolle werden die Spektren im Abstand von 120 Minuten spektralphotometrisch vermessen.

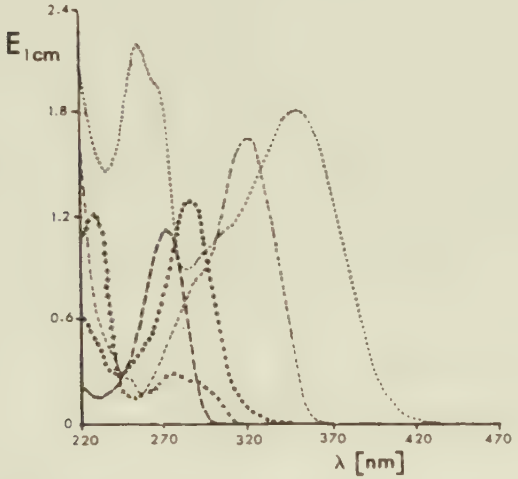


Abb.68: UV-Spektren von

		Zeichen
Carbocromen HCl	(4 mg /100 ml)	-- -- -- --
Molsidomin	(2 mg /100 ml)	● ● ● ● ● ●
Pirlindol HCl	(1 mg /100 ml)	× × × × × ×
Theophyllin	(2 mg /100 ml)	- - - - - -
Troxerutin	(8 mg /100 ml)	. . . . .

(Lösungsmittel : n/100 HCl)

Für die spektralphotometrische Konzentrationsbestimmung der Arzneistoffe werden die in Tab.16 aufgelisteten Extinktionskoeffizienten für die Absorptionmsmaxima herangezogen.

Tab.16: Molare Extinktionskoeffizienten für die jeweiligen Absorptionsmaxima (n/100 HCl) der Arzneistoffe

Arzneistoffe	Absorptionsmaximum(nm)	E($1mol^{-1}$ cm^{-1})
Carbocromen HCl	321	16.641
Molsidomin	286	15.713
Pirlindol HCl	272	7.467
Theophyllin	272	10.362
Troxerutin	349	17.958

1.3 Löslichkeiten im Sauren und Neutralen

Die Sättigungskonzentrationen der Arzneistoffe bei +37°C im sauren (pH 2 bis 3) und neutralen (pH 6 bis 8) Milieu werden wie folgt bestimmt:
Die Arzneistoffe werden im Überschuß in n/100 HCl, und 0.1 m Phosphatpufferlösungen pH 6.5 bzw. pH 7.5 bei +37°C 24 h lang unter Schütteln inkubiert (Schüttelwasserbad).
Nach Filtration bei +37°C (vorgewärmtes Filter) und Verdünnen mit n/100 HCl werden die Extinktionen ermittelt und mit Hilfe von Eichlösungen die Sättigungskonzentrationen $c_{s(+37^{o})}$ (g/100 ml) berechnet.

In Tab.17 sind die ermittelten Sättigungskonzentrationen ($\bar{x}$, n=3) zusammengestellt.

Tab.17: Löslichkeiten der Arzneistoffe

Arzneistoff	pH-Wert	$c_{s(+37^{o}C)}$ (g/100 ml)	Spannweite (g/100 ml)
Carbocromen HCl	2.0	17.9	17.1 - 18.6
	6.3	15.8	15.2 - 16.7
	7.5	14.0	13.4 - 14.8
Molsidomin	2.8	7.9	7.4 - 8.3
	6.5	2.7	2.2 - 3.1
	7.5	2.3	1.9 - 2.6
Pirlindol HCl	2.0	1.142	1.034 - 1.226
	5.9	0.269	0.241 - 0.293
	7.3	0.118	0.102 - 0.127
Theophyllin	2.8	1.3	1.1 - 1.4
	6.6	1.3	1.2 - 1.5
	7.9	2.0	1.9 - 2.2
Troxerutin	2.7	25.4	24.1 - 26.8
	6.3	17.9	17.3 - 18.4
	7.5	18.2	17.8 - 18.6

1.4 verwendete Spektralphotometer:
Zeiss PM4 (Einstrahlgerät), Oberkochem
Beckmann Modell 25 (Zweistrahlgerät) bzw.
Beckmann DU7 (Einstrahlgerät), Irvine, Kalifornien

2.0 Zusammensetzung und Herstellung der verwendeten Arzneiformen

2.1 Erodierbare Einbettungs-Tabletten (Carbocromen)

Tab.18 enthält die Zusammensetzung der Zubereitungen (1) bis (5) in Mengenanteilen (%, g/g).

Tab.18: Zusammensetzung der Carbocromen-Einbettungs-Tabletten (%)

Zubereitung		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wirkstoff	Carbocromen HCl	62.50	56.25	56.25	56.25	56.25
Füllmittel	Calciumhydrogen-phosphat 2 H_2O	5.83	16.04	16.04	16.04	16.04
Schmelz-hilfsmittel	Polyäthylenglykol 6000	13.83	2.08	1.25	0.62	
	Ester der Montan-säure mit Äthandiol, (Hoechst Wachs® E)		22.92	23.75	24.38	25.00
	Carnaubawachs	7.00				
Quellmittel	Natriumcarboxy-methylcellulose, (Tylose® C 1000)	2.75	0.42	0.42	0.42	0.42
	Natriumcarboxy-methylstärke, (Primojel®)	3.43				
Dispergier-mittel	Hochdisperses Siliciumdioxid, (Aerosil® 200)	3.08	1.04	1.04	1.04	1.04
Formtrenn-mittel	Magnesiumstearat	1.58	1.25	1.25	1.25	1.25

Herstellung:
Mit Hilfe eines Schmelzgranulierverfahrens (59) werden in einem schnellaufenden Mischer der Wirkstoff das Füllmittel, die Schmelzhilfsmittel, die Quellmittel und die Hälfte des Dispergiermittels (siehe Tab.18) gemischt, bis sich unter Erwärmen (Friktion) bei ca.70°C (ca. 65°C bei (1)) ein Granulat bildet. Die erkaltete Masse wird über ein Sieb mit 1.2 mm lichter Maschenweite zerteilt. Nach Zumischen des restlichen Dispergiermittels und des Formtrennmittels wird zu Tabletten mit 800 (bzw. 240 (1)) mg Gewicht verpreßt.
Geräte:
Henschel Fluid Mischer FM 10 L mit einstöckigem Variantwerkzeug
Hersteller: Fa.Henschel, Kassel
Frewitt Tockengranulierer MGL-6A,
Hersteller: Fa. Frewitt, Fribourg
Lödige Mischer MG 5, Hersteller: Fa.Lödige, Paderborn
Rundläufertablettenpressen Kilian-Eifel RU-ZSH und Pharma I
Hersteller: Fa.Kilian, Köln

2.2 Mikrokapseln (Molsidomin)

Tab.19 enthält die Zusammensetzung der Zubereitungen (1) bis (5) für eine Dosis von 6 mg Molsidomin.

Tab.19: Zusammensetzung der Molsidomin-Mikrokapseln (mg)

Zubereitung	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Pellets:					
Molsidomin	6	6	6	6	6
Saccharose	100	100	100	100	100
Maisstärke	44	44	44	44	44
Überzug:					
Lacktrocken-substanz	9	16	25	34	46
Talkum	2.25	4	6.25	8.5	11.5
Magnesiumstearat	2.25	4	6.25	8.5	11.5
Gesamtgewicht	163.5	174	187.5	201	219

Herstellung:

Molsidominhaltige Pellets:

Auf 5720 g Leerpellets (0.6-0.8 mm Ø), wird in der Wirbelschicht die Lösung von
264 g Molsidomin und
44 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25) in
880 g entmineralisiertem Wasser und
550 g Äthanol aufgesprüht.
Lieferant der Leerpellets: Fa. Werner, Tornesch
Verwendete Apparatur:
Wibelschichtsprühgranulator WSG 5 (Fa.Glatt, Binzen)
Versuchsbedingungen:
Zulufttemperatur 44 - 48 °C
Sprühgeschwindigkeit: 4.5 ml/min/kg Leerpellets
Die molsidominhaltigen Pellets werden 24 h bei +40 °C im Umlufttrockenschrank (Fa.Heräus, Hanau) getrocknet.

Mikrokapseln:

Auf 6 kg wirkstoffhaltige Pellets wird in der Wirbelschicht die Suspension von
3000 g Eudragit® E 30 D (Polymethacrylsäure-methylester-Dispersion, Fa.Röhm&Haas, Darmstadt),
225 g Talkum und
225 g Magnesiumstearat in
3250 g entmineralisiertem Wasser aufgetragen.

Versuchsbedingungen:
Zulufttemperatur 36 - 40°C
Sprühgeschwindigkeit: 5.5 ml/min/kg Wirkstoffpellets
Es werden Muster entnommen nachdem ca. 20,30,50,70 und 90 % Suspension aufgetragen sind.
Die Diffusions-Mikrokapseln werden 24 h bei 40°C im Umlufttrockenschrank nachgetrocknet.

2.3 Einbettungs-Mikrokugeln (Molsidomin)

Tab.20 enthält die Zusammensetzung der Zubereitungen (1) bis (4).

Tab.20: Zusammensetzung der Molsidomin-Einbettungs-Mikrokugeln (%)

Zubereitung	(1)	(2)	(3)	(4)
Molsidomin	4	4	4	4
Cetylstearylalkohol	48	72	72	80
hydriertes Ricinusöl (Cutina® HR)			8	8
Polyäthylenglykol 2000			16	8
Polyäthylenglykol 6000	48	24		

Herstellung:
Molsidomin wird bei ca. 90°C in der klaren Schmelze der Hilfsstoffe gelöst. Mit Hilfe des NUKEM-Verfahrens werden durch Vibrationsvertropfung nach dem Schmelzerstarrungsprinzip Mikrokugeln von ca.1 mm Durchmesser hergestellt (78).

2.4 Einbettungs-Mikrotabletten (Molsidomin)

Tab.21 enthält die Zusammensetzung der Zubereitungen (1) bis (4).

Tab.21: Zusammensetzung der Molsidomin-Einbettungs-Mikrokugeln (%)

Zubereitung	(1)	(2)	(3)	(4)
Molsidomin	4	4	4	4
Calciumhydrogenphosphat 2 H_2O	66	56	46	46
hydriertes Ricinusöl (Cutina® HR)	30	40	50	50

Herstellung:

Die Mischung aus Molsidomin und den Hilfsstoffen wird mit Hilfe des NUKEM-verfahrens zur isostatischen Verpressung in Gummilochformen zu Mikrotabletten mit ca. 1 mm Durchmesser verpreßt (71).

Zubereitungen (1) bis (3) mit einem Preßdruck von 2000 bar, Zubereitung (4) mit 1000 bar.

2.5 Erodierbare Einbettungs-Tabletten (Molsidomin), Corvaton-retard-Tabletten

Die Zubereitungen (1) und (2) enthalten 8 mg Molsidomin pro Tablette (200 mg).
Die galenische Konzeption ist eine erodierbare Einbettung lipo-hydrophiler Zusammensetzung. Zubereitung (1) und (2) unterscheiden sich qualitativ und quantitativ in den Hilfsstoffen. Die Zubereitungen werden nach einem Schmelzgranulierverfahren (59) hergestellt (vergl.2.1).

2.6 Rasch lösiche Tabletten (Molsidomin), Corvaton-forte-Tabletten

Die Zubereitung enthält 4 mg Molsidomin pro Tablette (320 mg). Die Zusammensetzung entspricht üblichen mit dem Verfahrenschritt Feuchtgranulieren hergestellten Lösungstabletten.

2.7 Rasch zerfallende Filmtabletten (Pirlindol), Euthym-Filmtabletten

Eine Filmtablette (275 mg) enthält 75 mg Pirlindol HCl. Die Zusammensetzung entspricht üblichen mit dem Verfahrensschritt Feuchtgranulieren hergestellten Tablettenzubereitungen.
Der Filmüberzug löst sich rasch.

2.8 Erodierbare Einbettungs-Tabletten (Theophyllin), Solosin-retard-Filmtabletten

Eine Filmtablette (455 mg) enthält 270 mg Theophyllin
Die galenische Konzeption ist eine Einbettung hydro-lipophiler Zusammensetzung. Die Zubereitung wird nach einem Schmelzgranulierverfahren (59) hergestellt (vergl.2.1).
Der Filmüberzug löst sich rasch.

2.9 Magensaftresistente Hartgelatinekapseln (Troxerutin)

Die Leerkapseln sind ein Versuchsprodukt der Fa.Elanco-Eli Lilly, Bad Homburg : Bei der Herstellung wurde im noch feuchten Zustand der Kapseln ein Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) aufgebracht. Die Leerkapseln der Größe 0 werden mit ca. 300 mg Troxerutin gefüllt.

3.0 Eigenschaften der verwendeten Arzneiformen

3.1 Gewichtseinheitlichkeit der Formlinge

Arzneiform	n	$\bar{x}$,m[1)] (mg)	1s (mg)	$1s_{rel}$ (%)	Spannweite (mg)
3.1.1 Einbettungs-Tabletten (Carbocromen)					
Zubereitung (1)	10	240.7 m			225,2-246.1
Zubereitung (2)	10	804.2 m			770.0-818.0
Zubereitung (3)	10	796.3	12.9	1.6	
Zubereitung (4)	10	802.6	7.4	0.9	
Zubereitung (5)	10	800.6 m			795.6-815.7
3.1.2 Mikrokapseln (Molsidomin)					
Zubereitung (1)	50	0.46 m			0.31-0.57
Zubereitung (2)	50	0.58 m			0.42-0.72
Zubereitung (3)	50	0.55 m			0.37-0.70
Zubereitung (4)	50	0.55 m			0.41-0.67
Zubereitung (5)	50	0.56 m			0.37-0.73
3.1.3 Einbettungs-Mikrokugeln (Molsidomin)					
Zubereitung (1)	50	0.47 m			0.26-0.99
Zubereitung (2)	50	0.29 m			0.13-0.43
Zubereitung (3)	50	0.50 m			0.41-0.67
Zubereitung (4)	50	0.49 m			0.36-0.61
3.1.4 Einbettungs-Mikrotabletten (Molsidomin)					
Zubereitung (1)	50	1.5 m			1.1-1.9
Zubereitung (2)	50	1.6 m			1.1-2.1
Zubereitung (3)	50	1.3 m			1.0-1.8
Zubereitung (4)	50	1.2 m			0.9-1.6
3.1.5 Einbettungs-Tabletten (Molsidomin)					
Zubereitung (1)	10	201.5	3.2	1.6	
Zubereitung (2)	10	198.8	3.2	1.6	
3.1.6 rasch lösliche Tabletten (Molsidomin)	10	320.2	2.6	0.8	
3.1.7 rasch zerfallende Filmtabletten (Pirlindol)	10	271.9	3.7	1.3	
3.1.8 Einbettungs-Tabletten (Theophyllin)	10	451.9	6.2	1.4	

[1)] m = Median, berechnet, wenn Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk negativ.

3.2 Gleichmäßigkeit des Wirkstoffgehaltes

Die Zubereitungen werden mit n/100 HCl, gegebenenfalls unter Erwärmen (Wasserbad, +90 °C) und Zerkleinern (Ultra-Turrax) eluiert. Der Wirkstoffgehalt wird nach Filtrieren und Verdünnen mit n/100 HCl spektralphotometrisch ermittelt.

Arzneiform	n	$\bar{x}$ (mg)	1s (mg)	$1s_{rel}$ (%)
3.2.1 Einbettungs-Tabletten (Carbocromen HCl)				
Zubereitung (1)	10	150.14	1.55	1.03
Zubereitung (2)	10	437.83	7.80	1.78
Zubereitung (3)	10	441.45	4.86	1.10
Zubereitung (4)	10	444.91	8.03	1.81
Zubereitung (5)	10	443.59	5.91	1.33
3.2.2 wirkstoffhaltige Pellets (Molsidomin) (mg Molsidomin/150 mg)	20	6.06	0.21	3.45
3.2.3 Einbettungs-Mikrokugeln (Molsidomin) (mg Molsidomin/100 mg)				
Zubereitung (1)	5	4.29	0.13	3.03
Zubereitung (2)	5	3.96	0.10	2.53
Zubereitung (3)	5	3.74	0.05	1.34
Zubereitung (4)	5	3.94	0.18	4.57
3.2.4 Einbettungs-Mikrotabletten (Molsidomin) (mg Molsidomin/200 mg)				
Zubereitung (1)	10	7.96	0.10	1.20
Zubereitung (2)	10	7.77	0.13	1.67
Zubereitung (3)	10	7.76	0.10	1.32
Zubereitung (4)	10	7.73	0.11	1.40
3.2.5 Einbettungs-Tabletten (Molsidomin)				
Zubereitung (1)	10	7.82	0.10	1.23
Zubereitung (2)	10	7.83	0.18	2.31
3.2.6 rasch lösliche Tabletten (Molsidomin)	10	3.96	0.18	4.50
3.2.7 rasch zerfallende Filmtabletten (Pirlindol HCl)	10	73.09	1.45	1.99
3.2.8 Einbettungs-Tabletten (Theophyllin)	10	266.49	4.42	1.66

3.3 Bestimmung der Menge an Filmtrockensubstanz bei den Mikrokapseln (Molsidomin)

Die Berechnung der Menge an Filmtrockensubstanz der Zubereitungen (1) bis (5), FTS(%), (siehe Tab.22) erfolgt entsprechend der Formel (26):

$$FTS = ((b_{(o)}/b_{(i)}) - 1)\cdot 100 \quad (\%) \qquad (Gl.100)$$

$b_{(o)}$ = mg Molsidomin / mg Zubereitung (o)

$b_{(i)}$ = mg Molsidomin / mg Zubereitung (i)

Zubereitung (o) = molsidominhaltige Pellets
Zubereitung (i) = molsidominhaltige Mikrokapseln

Tab.22: Menge an Filmtrockensubstanz (%) der molsidominhaltigen Mikrokapseln

Zubereitung	(1) n=5	(2) n=5	(3) n=5	(4) n=5	(5) n=5
$\bar{x}$	9.02	16.31	24.96	33.91	46.35
1s	0.46	1.40	1.54	1.43	0.34
$1s_{rel}$	5.12	8.59	5.83	3.95	0.73

3.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen[1)]

3.4.1 Mikrokapseln (Molsidomin)
Zubereitung (3) vor und nach 2 1/2 bzw. 4 1/2 Stunden Wirkstofffreisetzung im Sartorius-Lösemodell

3.4.2 Einbettungs-Mikrokugeln (Molsidomin)
Zubereitungen (1) und (4) vor bzw. nach Wirkstofffreisetzung im Sartorius-Lösemodell

3.4.3 Einbettungs-Mikrotabletten (Molsidomin)
Zubereitung (3) vor und nach 3 Stunden Wirkstofffreisetzung im Sartorius-Lösemodell.

3.4.4 Verwendete Geräte: Stereoscan F 150, Cambridge
Leitz REM 1600 T, Wetzlar

1) Herrn Dr.M.Keil und Herrn Dr.H.Scherer, Hoechst AG., Frankfurt, sei gedankt für die Anfertigung der REM-Aufnahmen.

4.0 Wirkstofffreisetzung bei den untersuchten Arzneiformen

Folgende Auflösemodelle werden eingesetzt:

Sartorius-Lösemodell, **SLM**, (51),
Hersteller: Fa.Sartorius, Göttingen,
Zerfallstester nach USP, DAB, Ph.Eur., **TZT**,
Hersteller: Fa.Erweka, Type ZT3, Heusenstamm,
Dissolutionstester nach USP, Rührblatt-Methode, **RBM**,
Hersteller: Fa.Erweka, Type DT, Heusenstamm
Resotest-Modell, Drehkolbenmethode, **DKM**, (32),
Hersteller: Fa.Büchi, Eislingen,
Desaga-Modell, Durchflußzelle, **DFZ-Desaga**, (11),
Hersteller: Fa.Desaga, Heidelberg.
Dissotest-Modell, Durchflußzelle, **DFZ-DAC**,(10),
Hersteller: Fa.Sotax AG, Basel

Die Versuchbedingungen sind unter 4.1 bis 4.15 für die einzelnen Zubereitungen angegeben.

Neben entmineralisiertem Wasser und n/100 HCl werden die folgenden Auflösemedien verwendet:

Künstliche Magensäfte:

Lösung (Nr) 121, Lsg 121, pH 1.2, Sartorius-Lösemodell (51): 0.06 n HCl.

Magensaft nach USP (ohne Enzyme), pH ca. 1.2:
o.2 g NaCl, 1.2 g HCl (25%-ig), entmineralisiertes Wasser ad 100 ml

Künstliche Darmsäfte:

Lösung (Nr) 651, Lsg 651, pH 6.5, Sartorius-Lösemodell (51): 1,25 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$, 0.06 n HCl ad 100 ml

Darmsaft nach USP (ohne Enzyme), pH ca. 7.5:
0.68 g KH_2PO_4, 38 ml 1 n NaOH, entmineralisiertes Wasser ad 100 ml

---

Nach Möglichkeit werden bei den einzelnen Auflöseprofilen die in Lösung gegangenen Wirkstoffmengen auf die insgesamt in Lösung gehende Wirkstoffmenge (100%) bezogen (normiert). Dazu wird die Arzneistofffreisetzung bis zum Erreichen eines Plateaus (90-110 % der deklarierten Menge) verfolgt.
In den Tabellen 23 bis 37 sind nach Möglichkeit Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (1s) der experimentellen Versuchsergebnisse angegeben sowie die Mittelwerte (MT), Varianzen (VT_Q) bzw. (VT_P) und die relative Dispersionen (VT_Q/MT^2) der Auflösezeiten.
VT_Q bzw. VT_P sind die entsprechend der "Quaderformel" (Gl.16) bzw. "Pyramidenstumpfformel" (Gl.18) berechneten Varianzen der Auflösezeiten.
dVT_Q ist der Prozentsatz mit dem VT_P durch VT_Q entsprechend der Formel:

$$dVT_Q = 100 \cdot (1 - VT_Q / VT_P) \quad (\%) \qquad (Gl.101)$$

unterschätzt wird.

4.1 Freisetzung von Carbocromen aus Einbettungs-Tabletten

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1),(2),(3),(4),(5)
Liberationsbedingungen: RÜHRBLATTMETHODE (RBM-100)
Auflösemedien: 800 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+10 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C

Mechanik und Hydrodynamik: 100 UpM

Tab.23: **Auflösedaten von Carbocromen-Einbettungs-Tabletten**

Zeit	Carbocromen in Lösung gegangen (%)				
	Zubereitung				
(min)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5	7				
10	22				
15	40				
20	57				
25	69				
30	78				
35	86				
40	93				
45	97				
60		13	13	13	12
120		32	27	26	22
180		54	43	37	26
240		72	57	50	33
300		84	70	61	38
360		92	79	71	44
420		97	89	79	50
480		98	97	87	57
540			100	92	64
600				96	70
660				99	74
780					84
900					90
1020					95
1200					100
MT (min)	**19**	**178**	**225**	**259**	**443**
VT_Q (min^2)	**119**	**10742**	**18891**	**28390**	**98017**
VT_P (min^2)	122	11057	19254	28748	98665
VT_Q/MT^2	**0.32**	**0.34**	**0.37**	**0.42**	**0.50**
dVT_Q (%)	2.0	2.9	1.9	1.2	0.7

4.2 Freisetzung von Carbocromen aus Einbettungs-Tabletten

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1),(2),(3),(4),(5)

Liberationsbedingungen: SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM)
Auflösemedien: 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+1.2 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C

Mechnanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8 mm Ø)

Tab.24: **Auflösedaten von Carbocromen-Einbettungs-Tabletten**

Zeit	Carbocromen in Lösung gegangen (%)				
	Zubereitung				
(min)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
4	17				
8	29				
12	44				
16	58				
20	71				
24	82				
28	90				
30		17			
32	94				
36	98				
60		27	23	20	20
90		40			
120		55	45	32	27
180		75	60	45	33
210		83			
240		91	74	58	39
300		97	85	67	44
360			91	77	51
420			101	83	58
480				93	67
540				97	75
600					81
660					87
720					91
780					94
840					100
MT (min)	**14**	**116**	**165**	**216**	**350**
VT_Q (min^2)	**83**	**5751**	**13520**	**22378**	**61924**
VT_P (min^2)	85	5898	13885	22755	62248
VT_Q/MT^2	**0.41**	**0.43**	**0.49**	**0.48**	**0.51**
dVT_Q (%)	2.0	2.5	2.6	1.7	0.5

4.3 Freisetzung von Carbocromen aus Einbettungs-Tabletten

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1),(2),(3),(4),(5)

Liberationsbedingungen: TABLETTENZERFALLSTEST (TZT-22, TZT-75)

Auflösemedien: 800 ml Magensaft USP (ohne Enzyme), 1 h, dann
800 ml Darmsaft USP (ohne Enzyme), +37 °C
Mechanik und Hydrodynamik: 22 bzw. 75 mm Hub (Schwimmer)

Tab.25: **Auflösedaten von Carbocromen-Einbettungs-Tabletten**

22 mm Hub	Carbocromen in Lösung gegangen (%)				
	Zubereitung				
Zeit (min)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5	26				
10	45				
15	64				
20	74				
25	90				
30	96				
60		29	25	21	24
120		63	53	40	33
180		84	67	52	45
240		97	83	62	55
300			93	75	61
360			100	83	68
420				98	74
480				100	81
720					100
MT (min)	**12**	**101**	**137**	**191**	**263**
VT_Q (min^2)	**65**	**3662**	**8733**	**17258**	**42847**
VT_P (min^2)	68	4143	9102	17595	44036
VT_Q/MT^2	**0.46**	**0.36**	**0.46**	**0.47**	**0.62**
d VT_Q (%)	4.2	11.6	4.1	1.9	2.7

4.3 (Fortsetzung)

75 mm Hub **Carbocromen in Lösung gegangen (%)**

	Zubereitung				
Zeit (min)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5	30				
10	59				
15	81				
20	95				
25	99				
60		41	38	31	28
120		81	75	61	50
180		100	94	81	66
240			100	95	80
300				100	92
360					100
MT (min)	**9**	**77**	**86**	**109**	**140**
$VT_Q(min^2)$	**34**	**1986**	**2898**	**5103**	**9556**
$VT_P(min^2)$	37	2479	3416	5510	9942
VT_Q/MT^2	**0.41**	**0.34**	**0.39**	**0.43**	**0.49**
dVT_Q (%)	7.6	19.9	15.2	7.4	3.9

4.4 Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrokugeln

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1),(2),(3),(4)

Liberationsbedingungen: SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM)

Auflösemedien: 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+1.2 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C

Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8 mm Ø)

Tab.26: **Auflösedaten von Molsidomin-Einbettungs-Mikrokugeln**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%)			
	Zubereitung			
(h)	(1)	(2)	(3)	(4)
0.25	35.8	20.3	17.4	14.6
0.50	64.0	36.0	26.8	24.5
0.75	83.3	48.4	35.3	32.8
1.00	92.8	59.1	42.9	40.1
1.25	96.5			
1.50	97.1	77.0	53.6	49.5
2.00	98.6	87.8	62.8	59.2
2.50	99.0	92.1	69.9	66.7
3.00		95.2	76.0	71.3
4.00		98.8	84.6	79.0
5.00			89.8	83.6
6.00			93.5	88.0
7.00			96.2	91.5
8.00			99.0	94.3
9.00				95.7
10.00				96.8
11.00				98.4
12.00				99.6
MT (h)	**0.44**	**0.99**	**1.94**	**2.45**
$VT_Q(h^2)$	**0.12**	**0.70**	**3.62**	**6.95**
$VT_P(h^2)$	0.13	0.72	3.65	6.98
VT_Q/MT^2	**0.63**	**0.72**	**0.96**	**1.16**
dVT_Q (%)	6.1	2.0	0.8	0.5

4.5 **Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Mikrotabletten**

Untersuchungsmaterial: Zubereitung (1),(2),(3) und (4)

Liberationsbedingungen: SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM)

Auflösemedien: 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+1.2 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$)auf Lsg 651, +37°C

Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8mm Ø)

Tab.27: **Auflösedaten von Molsidomin-Einbettungs-Mikrotabletten**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%)			
(h)	Zubereitung			
	(1)	(2)	(3)	(4)
0.5	42	31	28	34
1.0	63	50	41	57
1.5	77	62	50	70
2.0	84	70	56	80
3.0	91	82	67	90
4.0	94	89	74	97
5.0	95	93	80	99
6.0		96	84	102
7.0		98	87	
8.0			91	
9.0			94	
10.0			97	
11.0			99	
12.0			100	
MT (h)	**0.93**	**1.56**	**2.76**	**1.32**
$VT_Q(h^2)$	**0.80**	**2.39**	**8.72**	**1.65**
$VT_P(h^2)$	0.83	2.43	8.78	1.69
VT/MT^2	**0.92**	**0.98**	**1.15**	**0.95**
dVT_Q (%)	3.8	1.6	0.7	2.4

4.6 Freisetzung von Molsidomin aus Mikrokapseln

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1),(2),(3),(4),(5), entsprechend ca.12 mg Molsidomin

Liberationsbedingungen: SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM)

Auflödemedien : 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+1.2 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C

Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8mm Ø)

Tab.28: **Auflösedaten von Molsidomin-Mikrokapseln**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s), n=6				
(h)	Zubereitung				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.25	14.0(2.4)	1.6(0.3)	0.4(0.4)		
0.50	41.2(9.9)	4.0(1.0)	0.6(0.5)	1.5(0.5)	0.1(0.0)
0.75	66.6(12.0)	13.0(4.2)			
1.00	83.2(12.3)	33.9(9.3)	2.1(0.5)	2.3(0.2)	0.2(0.2)
1.25	92.6(4.0)	56.5(9.4)			
1.50	97.5(1.1)	77.5(5.8)	7.0(2.5)	3.0(0.3)	0.3(0.2)
1.75	99.6(1.3)	88.2(7.6)			
2.00	100.0	94.3(4.5)	27.4(10.2)	5.2(0.8)	1.3(0.3)
2.25		96.4(0.8)			
2.50		98.0(1.0)	58.5(13.2)	12.1(2.4)	3.8(1.9)
2.75		99.1(1.1)			
3.00		100.0	78.1(7.3)	27.2(5.0)	6.3(2.4)
3.50			90.8(2.1)	55.6(6.2)	10.2(3.0)
4.00			97.4(0.8)	76.1(4.1)	19.1(5.3)
4.50			100.0	88.4(5.1)	29.4(4.8)
5.00				98.6(5.5)	46.2(6.0)
5.50				100.0	61.6(5.0)
6.00					75.4(4.9)
6.50					85.0(4.4)
7.00					90.4(2.0)
7.50					94.0(1.5)
8.00					96.5(1.7)
8.50					99.0(1.4)
9.00					100.0
MT (h)	**0.64**	**1.22**	**2.44**	**3.40**	**5.16**
$VT_Q(h^2)$	**0.14**	**0.23**	**0.55**	**0.81**	**1.96**
$VT_P(h^2)$	0.15	0.24	0.58	0.84	1.98
VT_Q/MT^2	**0.35**	**0.15**	**0.09**	**0.07**	**0.07**
dVT_Q(%)	5.4	2.6	4.5	3.4	1.4

4.7 Freisetzung von Molsidomin aus Mikrokapseln

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (6),(7),(8), Mischungen aus (2) und (5), entsprechend ca.12 mg Molsidomin

Liberationsbedingungen: entsprechend Tab.28

Tab.29: **Auflösedaten von Molsidomin-Mikrokapseln**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s), n=6		
	Zubereitung		
(h)	(6)	(7)	(8)
0.5	5.6(1.7)	4.4(3.3)	3.0(1.6)
1.0	36.2(4.1)	15.2(5.6)	9.2(5.3)
1.5	59.5(3.1)	30.7(4.0)	16.3(4.5)
2.0	66.9(4.1)	41.3(2.3)	20.1(2.7)
2.5	70.8(3.8)	46.2(3.0)	23.9(2.3)
3.0	72.5(3.3)	49.7(1.9)	27.1(1.6)
3.5	75.1(4.0)	55.4(1.9)	32.6(1.6)
4.0	79.3(3.8)	62.9(1.8)	43.2(2.8)
4.5	83.6(6.3)	73.4(1.9)	55.3(1.6)
5.0	87.9(2.9)	81.2(2.7)	68.1(3.6)
5.5	90.9(3.4)	87.7(2.4)	78.6(2.2)
6.0	92.8(2.4)	91.0(1.5)	85.3(1.6)
6.5	94.5(2.7)	94.3(1.9)	89.8(1.3)
7.0	95.3(2.5)	95.5(1.9)	93.0(1.4)
7.5	94.9(1.1)	97.0(1.6)	95.4(1.6)
8.0	96.6(0.9)	98.2(1.4)	96.7(1.4)
8.5	98.1(0.8)	99.1(0.8)	98.6(0.9)
9.0	100.0	100.0	100.0
MT (h)	**2.25**	**3.13**	**4.07**
$VT_Q(h^2)$	**4.42**	**4.16**	**4.02**
$VT_P(h^2)$	4.45	4.19	4.05
VT_Q/MT^2	**0.88**	**0.42**	**0.24**
dVT_Q (%)	0.5	0.5	0.6

4.8 Freisetzung von Molsidomin aus Mikrokapseln

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1) bis (5) nach 3 Jahren Raumtemperaturlagerung

Liberationsbedingungen: entsprechend Tab.28

Tab.30: **Auflösedaten von Molsidomin-Mikrokapseln**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$, n=2				
(h)	Zubereitung				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.25	6.8				
0.50	21.3	2.5	1.3		
0.75	45.1				
1.00	66.0	6.6	1.8	2.4	1.7
1.25	80.0				
1.50	89.8	13.3	3.0		
1.75	94.7				
2.00	96.5	30.2	6.6	3.7	2.4
2.25	97.5				
2.50	99.4	53.0	15.9		
2.75	99.8				
3.00	100.0	74.1	31.3	7.6	3.1
3.50		86.2	47.6		
4.00		94.3	63.0	20.9	4.4
4.50		98.2	76.8		
5.00		100.0	86.2	38.3	7.4
5.50			92.6		
6.00			96.6	59.2	15.5
6.50			98.3		
7.00			100.0	78.1	28.1
8.00				89.0	42.9
9.00				95.4	59.9
10.00				99.0	70.9
11.00				100.0	81.5
12.00					88.6
13.00					91.4
14.00					96.0
15.00					100.0
MT (h)	**0.88**	**2.46**	**3.65**	**5.56**	**8.56**
$VT_Q(h^2)$	**0.25**	**0.88**	**1.51**	**3.89**	**8.08**
$VT_P(h^2)$	0.25	0.91	1.53	4.01	8.19
VT_Q/MT^2	**0.32**	**0.15**	**0.11**	**0.13**	**0.11**
dVT_Q (%)	2.8	2.5	1.7	2.9	1.4

4.9 Freisetzung von Molsidomin aus Mikrokapseln

Untersuchungsmaterial: Zubereitungen (1) bis (5), entsprechend ca. 96 mg Molsidomin

Liberationsbedingungen: RÜHRBLATTMETHODE (RBM)

Auflösemedien: 800 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+9.6 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 250 UpM

Tab.31: **Auflösedaten von Molsidomin aus Mikrokapseln**
Zeit — Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$, n=2

(h)	Zubereitung (1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.5	15	5			
1.0	38	7			
1.5	56	10			
2.0	71	15	3	2	
2.5	82	24			
3.0	91	33			
3.5	95	44			
4.0	96	54	23	7	
4.5		61			
5.0		66			7
6.0		80	42	18	
7.0		89			15
8.0		95	60	30	
9.0		98			
10.0			74	41	
11.0					34
12.0			84	51	
14.0			89	60	
15.0					51
16.0			91	67	
18.0			94	73	
20.0			95	82	
21.0					69
24.0				88	
25.0					78
29.0					81
30.0				96	
35.0					91
43.0					95
48.0					99
MT (h)	**1.42**	**4.01**	**7.21**	**12.58**	**17.45**
$VT_Q(h^2)$	**0.79**	**4.22**	**15.45**	**48.18**	**121.06**
$VT_P(h^2)$	0.81	4.26	15.90	48.85	124.08
VT_Q/MT^2	**0.39**	**0.26**	**0.30**	**0.30**	**0.40**
dVT_Q (%)	7.1	1.0	2.9	1.4	2.0

4.10 Freisetzung von Molsidomin aus rasch löslichen Tabletten

Untersuchungsmaterial: Corvaton-forte-Tabletten

Liberationsbedingungen:

(a) RÜHRBLATTMETHODE (RBM)
Auflösemedien: 500 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 50 UpM
(b) DURCHFLUßZELLENMETHODE (DFZ-Desaga)
Auflösemedien: entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 100 ml/ h

Tab.32: **Auflösedaten von rasch löslichen Molsidomin-Tabletten**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s)	
(min)	(a) n=6	(b) n=3
2.5	46.1(4.5)	
5.0	77.7(4.5)	
7.5	90.7(2.7)	
10.0	94.6(1.7)	
12.5	95.5(1.2)	
15.0		58.7(2.7)
30.0		83.3(3.4)
45.0		91.4(2.8)
60.0		94.5(2.3)
75.0		96.2(2.0)
MT (min)	**3.16**	**16.37**
VT_Q(min^2)	**5.08**	**183.47**
VT_P(min^2)	5.86	205.41
VT_Q/MT^2	**0.51**	**0.68**
dVT_Q (%)	13.5	10.78

4.11 Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Tabletten

Untersuchungsmaterial: Corvaton-retard-Tabletten, Zubereitung (1)

Liberationsbedingungen:

(a) **RÜHRBLATTMETHODE (RBM):**
Auflösemedien: 500 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 50 Upm

(b) **entprechend (a)**, aber Mechanik und Hydrodynamik: 100 Upm

(c) **SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM):**
Auflösemedien: 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+1.25 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8 mm Ø)

(d) **entsprechend (c)**, aber Zubereitung (1) nach 3 1/2 Jahre Lagerung bei Raumtemperatur (15 bis 30°C)

(e) **DREHKOLBENMETHODE (DKM):**
Auflösemedien: 200 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 15 UpM, 100 g Glaskugeln (8 mm Ø)

Tab.33: **Auflösedaten von Molsidomin-Einbettungs-Tabletten**

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s)				
	Liberationsbedingung				
(h)	(a) n=6	(b) n=10	(c) n=6	(d) n=5	(e) n=5
0.25			13.6(1.2)		
0.50	26.3(1.2)	31.3(2.5)	25.2(1.4)	25.8(1.2)	33.9(3.6)
0.75			34.7(1.9)		
1.00	37.3(1.2)	43.3(2.8)	42.0(1.9)	42.3(0.8)	45.9(6.0)
1.25			45.8(2.4)		
1.50	45.8(1.6)	52.2(3.6)	47.4(2.1)	50.9(0.7)	56.1(7.4)
2.00	52.8(1.8)	58.7(2.1)	54.4(3.3)	55.6(1.2)	63.7(4.6)
2.50			61.9(2.1)		70.7(3.5)
3.00	63.2(1.7)	68.5(3.2)	67.8(1.0)	65.6(1.6)	75.1(1.9)
3.50			72.9(1.0)		80.0(1.9)
4.00	69.7(2.1)	78.4(3.3	77.5(0.8)	76.5(1.7)	86.7(0.5)
4.50			82.4(0.8)		90.2(2.1)
5.00	78.7(1.9)	85.5(2.9)	86.4(0.7)	84.6(0.9)	97.6(5.0)
5.50					99.0(2.4)
6.00	84.9(1.5)	91.4(1.7)	93.3(0.6)	91.5(0.7)	100.0
7.00	89.5(1.2)	96.1(1.0)	98.8(0.7)	96.7(0.7)	
7.25			100.0		
8.00		100.0		100.0	
MT (h)		**2.23**	**2.26**	**2.34**	**1.76**
$VT_Q(h^2)$		**4.69**	**4.11**	**4.66**	**2.56**
$VT_P(h^2)$		4.75	4.14	4.72	2.59
VT_Q/MT^2		**0.95**	**0.80**	**0.85**	**0.83**
dVT_Q (%)		4.5	0.6	1.4	0.9

4.12 Freisetzung von Molsidomin aus Einbettungs-Tabletten

Untersuchungmaterial: Corvaton-retard-Tabletten, Zubereitung (2)

Liberationsbedingungen:

(a) **RÜHRBLATTMETHODE (RBM):**
Auflösemedien: 500 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 50 UpM

(b) **SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM):**
Auflösemedien: 1oo ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM 170 g Glaskugeln (8 mm Ø)

(c) **SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM):**
Auflösemedien: 17o ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM

(d) **DREHKOLBENMETHODE (DKM):**
Auflösemedien: 2oo ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 15 UpM, 100 g Glaskugeln (8 mm Ø)

(e) **DURCHFLUßZELLENMETHODE (DFZ-DAC):**
Auflösemedien: entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1000 ml /h

4.12 (Fortsetzung)

Tab.34: Auflösedaten von Molsidomin-Einbettungs-Tabletten

Zeit	Molsidomin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s)				
(h)	Liberationsbedingung				
	(a) n=5	(b) n=5	(c) n=5	(d) n=5	(e) n=6
0.25				24.9(1.7)	
0.50	26.3(0.8)	18.7(1.4)	19.6(1.7)	42.3(1.4)	
0.75				58.9(2.9)	
1.00	39.0(2.1)	33.1(1.4)	33.1(1.7)	71.9(2.8)	37.4(2.7)
1.25				83.7(2.8)	
1.50	50.3(0.7)	45.3(3.1)	45.6(3.0)	90.7(1.9)	
1.75				98.0(1.6)	
2.00	60.8(1.3)	56.7(2.6)	57.6(3.6)	100.0	59.8(2.5)
3.00	78.7(1.0)	69.5(3.1)	68.4(2.8)		80.2(1.7)
4.00	89.3(2.4)	82.0(2.6)	81.1(5.8)		94.0(1.0)
5.00	95.8(1.3)	91.4(2.0)	88.0(2.6)		100.0
6.00	97.6(1.1)	96.7(0.7)	92.7(1.5)		
7.00	98.7(0.9)	98.2(0.1)	96.3(1.0)		
7.75	100.0				
8.00		100.0	100.0		
MT(h)	**1.86**	**2.21**	**2.31**	**0.70**	**1.79**
$VT_Q(h^2)$	**2.56**	**3.23**	**3.96**	**0.25**	**1.59**
$VT_P(h^2)$	2.61	3.29	4.02	0.26	1.70
VT_Q/MT^2	**0.74**	**0.66**	**0.74**	**0.51**	**0.50**
dVT_Q(%)	1.8	1.9	1.6	2.4	6.4

4.13 Freisetzung von Pirlindol HCl aus rasch zerfallenden Filmtabletten

Untersuchungsmaterial: Euthym-Filmtabletten

Liberationsbedingungen:

(a) **DREHKOLBENMETHODE (DKM):**
Auflösemedien: 25o ml n/100 HCl, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 30 UpM

(b) **RÜHRBLATTMETHODE (RBM):**
Auflösemedien: 500 ml n/100 HCl, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 50 UpM

(c) entsprechend (b), aber Mechanik und Hydrodynamik: 100 UpM

(d) **DURCHFLUßZELLENMETHODE (DFZ-Desaga)**
Auflösemedien: n/100 HCl, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 100 ml /h

(e) **DURCHFLUßZELLENMETHODE(DFZ-DAC):**
Auflösemedien: n/100 HCl, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1000 ml /h

(f) **SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM):**
Auflösemedien: 1oo m l n/100 HCl, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g
Glaskugeln (8mm Ø)

4.13 (Fortsetzung)

Tab.35: **Auflösedaten von rasch zerfallenden Pirlindol-Filmtabletten**

Zeit	Pirlindol-HCl in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s), n=5					
(min)	Liberationsbedingungen					
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
2						7.8(1.3)
3	11.9(6.3)					
4						18.2(1.9)
5		15.1(5.0)	17.8(4.3)			
6	25.8(6.5)					27.9(2.2)
8						42.0(4.5)
9	44.2(8.8)					
10		39.1(12.0)	41.7(4.8)	18.5(6.2)	8.5(3.6)	55.8(5.2)
12	78.8(6.8)					74.7(3.7)
14						86.8(3.0)
15	89.4(4.8)	77.1(6.3)	81.8(5.6)			
16						94.3(1.4)
18	95.0(2.3)					98.0(1.0)
20		91.0(3.2)	96.3(2.3)	61.4(5.3)	54.6(9.9)	100.0
21	99.0(1.0)					
24	100.0					
25		96.5(2.7)	100.0			
30		98.7(1.2)		83.9(2.7)	75.8(5.0)	
35		100.0				
40				93.4(1.4)	85.3(3.2)	
50				97.4(0.7)	90.8(2.1)	
60				99.0(0.4)	94.1(1.5)	
70				99.7(0.2)		
80				100.0		
90					98.7(0.4)	
120					100.0	
MT (min)	**9.18**	**11.63**	**10.62**	**19.67**	**25.07**	**8.89**
VT_Q(min^2)	**22.20**	**39.46**	**27.57**	**147.09**	**339.50**	**20.60**
VT_P(min^2)	23.06	42.93	30.38	156-.34	355.29	21.02
VT_Q/MT^2	**0.26**	**0.29**	**0.24**	**0.38**	**0.54**	**0.26**
dVT_Q (%)	3.8	8.1	9.2	5.9	4.4	2.0

4.14 Tab.36:

4.14 Freisetzung von Theophyllin aus Einbettungs-Tabletten

Untersuchungsmaterial: Solosin retard Filmtabletten

Liberationsbedingungen:

(a) **SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM):**
Auflösemedien: 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang (+1.25 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8 mm Ø)

(b) **entsprechend (a)**, aber
Auflösemedien: 100 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C

(c) **entsprechend (b)**, aber
Auflösemedien: 170 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechnik und Hydrodynamik: 1.2 UpM

(d) **TABLETTENZERFALLSTESTER (TZT):**
Auflösemedien: 800 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 22 mm Hub (Schwimmer)

(e) **RÜHRBLATTMETHODE (RBM):**
Auflösemedien: 500 ml entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 100 UpM

(f) **entsprechend (e)**, aber
Mechanik und Hydrodynamik: 200 UpM

(g) **DURCHFLUßZELLENMETHODE (DFZ-DAC):**
Auflösemedien: entmineralisiertes Wasser, +37°C
Mechanik und Hydrodynamik: 3000 ml / h, Turbulenz

(h) **entsprechend (g)**, aber
Mechanik und Hydrodynamik: 3000 ml / h

(i) **entsprechend (h)**, aber
Mechanik und Hydrodynamik: 1000 ml / h

4.14 (Fortsetzung)

Tab.36: **Auflösedaten von Theophyllin-Einbettungs-Tabletten**

Zeit	Theophyllin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s), n=5		
(h)	Liberationsbedingung		
	(a)	(b)	(c)
0.5			
1.0	17.1(1.0)	19.2(1.1)	20.2(3.5)
1.5			
2.0	34.4(0.7)	38.3(2.1)	34.4(2.9)
2.5			
3.0	54.6(2.6)	57.4(2.7)	48.2(3.6)
4.0	70.8(1.6)	73.3(2.2)	63.4(2.8)
5.0	82.1(3.8)	82.6(3.0)	75.7(2.3)
6.0	93.1(4.8)	90.0(3.5)	84.9(3.5)
7.0	98.4(0.7)	94.9(3.5)	93.2(3.6)
8.0	100.0	100.0	96.5(2.5)
9.0			98.6(1.9)
10.0			100.0
MT (h)	**3.00**	**2.94**	**3.35**
$VT_Q(h^2)$	**3.47**	**4.02**	**5.30**
$VT_P(h^2)$	3.55	4.11	5.40
VT_Q/MT^2	**0.39**	**0.46**	**0.47**
dVT_Q (%)	2.4	2.2	2.0

4.14 (Fortsetzung)

Zeit	Theophyllin in Lösung gegangen (%), $\bar{x}$(1s)					
(h)	Liberationsbedingung					
	(d) n=5	(e) n=5	(f) n=5	(g) n=5	(h) n=6	(i) n=6
0.5	16.1(1.1)		18.6(1.1)			
1.0	27.2(2.1)	18.5(1.4)	32.9(1.1)	15.3(0.4)	14.5(0.4)	12.2(0.5)
1.5	37.2(4.3)		46.1(1.3)			
2.0	50.4(4.6)	32.0(1.4)	58.5(1.3)	25.0(0.7)	23.6(0.4)	20.5(0.7)
2.5	64.0(4.9)					
3.0	76.0(3.7)	43.6(0.9)	78.3(2.0)	33.6(1.2)	30.9(1.1)	27.4(1.0)
3.5	88.5(4.0)					
4.0	96.7(1.9)	53.9(1.7)	91.5(2.4)	42.5(2.2)	37.6(1.3)	33.9(1.0)
4.5	98.6(1.6)					
5.0	100.0	65.9(4.0)	98.0(2.1)	51.3(3.8)	44.0(2.0)	39.9(1.0)
6.0		73.7(4.3)	100.0	59.0(5.0)	49.3(2.6)	45.3(1.0)
7.0		80.1(4.7)		65.8(7.7)	53.9(3.1)	50.3(1.1)
8.0		83.9(3.9)		71.5(9.3)	57.8(3.7)	54.0(1.7)
9.0		87.4(3.6)		75.4(9.3)	61.1(4.0)	57.0(2.4)
10.0		90.5(2.9)		77.9(8.8)	64.0(4.0)	59.7(2.7)
11.0		94.0(2.7)		79.7(8.8)	66.7(3.9)	61.9(2.8)
12.0		96.1(2.6)		81.3(7.6)	69.3(3.8)	63.9(2.6)
13.0		98.2(1.4)		82.7(7.0)	71.8(3.6)	65.8(2.4)
14.0		100.0		84.0(6.5)	74.1(3.5)	67.5(2.3)
15.0				85.2(6.1)		
MT (h)	**1.98**	**4.32**	**1.90**			
$VT_Q(h^2)$	**1.46**	**11.81**	**1.86**			
$VT_P(h^2)$	1.48	11.91	1.91			
VT_{Q/MT^2}	**0.37**	**0.63**	**0.52**			
dVT_Q(%)	1.5	1.0	2.6			

4.15 Freisetzung von Troxerutin aus magensaftresistenten Hartgelatinekapseln

Liberationsbedingungen:

(a) **SARTORIUS-LÖSEMODELL (SLM)**
Auflösemedien: 100 ml Lsg 121, 1 h, dann Übergang ($+1_0^{+37}$ 25 g $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$) auf Lsg 651,
Mechanik und Hydrodynamik: 1.2 UpM, 170 g Glaskugeln (8 mm Ø)

(b) **entsprechend (a)**, aber
Auflösemedien: 100 ml Lsg 651

Tab.37: **Auflösedaten von magensaftresistenten Troxerutin-Hartgelatinekapseln**

Zeit (min)	Troxerutin in Lösung gegangen (%) Liberationsbedingung (a)	(b)
2	1.2	
4	4.8	
6	15.0	
8	33.2	
10	56.3	
12	75.8	
14	90.0	
16	93.5	
18	97.0	
20	98.9	
22	99.1	
24	100.0	
60		0.0
62		0.5
64		2.1
66		9.5
68		26.1
70		55.0
72		78.8
74		95.2
76		97.2
78		98.7
80		100.0
MT (min)	**9.7**	**69.7**
VT_Q (min^2)	**14.4**	**8.8**
VT_p (min^2)	14.8	9.2
VT_Q/MT^2	**0.15**	**0.002**
dVT_Q (%)	2.8	4.6

F) ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden die Momente der Verteilungsfunktion der Auflösezeiten herangezogen, um Aussagen zum Verlauf von Auflöse- bzw. Freisetzungskurven zu erstellen. Dabei ergibt sich im einzelnen:

(1) Die Parameter in Lösung gehende Wirkstoffmenge (M_o) und Mittelwert der Auflösezeiten (**MT**, mittlere Auflösezeit, erstes Moment der Auflösezeiten) genügen allein, um die Freisetzungprofile **einfacher Zeitgesetze** vollständig zu charakterisieren.
Damit lassen sich nicht nur Kinetiken nullter und 1.Ordnung bekanntlich beschreiben mit:

$$k_o = M_o/(2 \cdot MT) \qquad \text{bzw.} \quad k_1 = 1/MT$$

Vielmehr kann gezeigt werden, daß auch Freisetzungsverläufe nach dem Quadratwurzel- und dem Kubikwurzel-Gesetz eindeutig gekennzeichnet werden können:

$$k_2 = M_o/(3 \cdot MT)^{1/2} \qquad \text{bzw.} \quad k_3 = M_o^{1/3}/(4 \cdot MT)$$

(2) Für mathematisch **aufwendigere Ausgleichsfunktionen** (z.B. Weibull-Funktion) wird zusätzliche Information über die Breite der Verteilung der Auflösezeiten, z.B. die Varianz der Auflösezeiten (**VT**, zweites zentrales Moment der Auflösezeiten) benötigt.
Dabei schätzt man VT systematisch nur geringfügig kleiner, wenn mit der einfacheren "Quaderformel" statt mit der "Pyramidenstumpfformel" gerechnet wird, vorausgesetzt das Auflöseprofil ist ausreichend eng vermessen.

Die Kurvenparameter kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) und Formfaktor (ß) der Weibull-Funktion lassen sich mit Hilfe der Gamma-Funktion ermitteln. Dabei wird deutlich, daß die kennzeichnende Zeit ($t_{63.2\%}$) nicht grundsätzlich der mittleren Auflösezeit entspricht.

(3) Die relative Dispersion der Auflösezeiten (VT/MT^2) charakterisiert das zutreffende Zeitgesetz:

Weibull-Funktion mit ß<1,	$VT/MT^2 > 1$
Vorgang 1.Ordnung	$VT/MT^2 = 1$
(Weibull-Funktion mit ß=1)	
Weibull-Funktion mit ß>1,	$VT/MT^2 < 1$
Quadratwurzelgesetz	$VT/MT^2 = 0.8$
Kubikwurzelgesetz	$VT/MT^2 = 0.6$
entartete Bateman-Funktion	$VT/MT^2 = 0.5$
Vorgang 0.Ordnung	$VT/MT^2 = 0.33..$

(4) Der Mittelwert (**MT**) und die Varianz (**VT**) der Auflösezeiten können dazu dienen, Auflöseprofile miteinander zu vergleichen. Dies kann mit Hilfe numerischer und graphischer Methoden (LEVY-Plot) geschehen und erlaubt die Aussage über Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit im Hinblick auf unterschiedliche Zubereitungen oder über Äquivalenz bzw. Nichtäquivalenz im Hinblick auf verschiedenartige Prüfverfahren.

(5) Quantifizierte Zusammenhänge zwischen Formulierungsfaktoren (z.B. Art bzw. Menge eines Hilfsstoffes, Preßdruck, Lagerung) und dem globalen Parameter mittlere Auflösezeit (**MT**) wie auch der Form der Auflösekurven (mit Hilfe der Prüfung auf Äquivalenz) vereinfachen es, Regeln zum Handeln bei der Entwicklung und Qualitätssicherung von Arzneizubereitungen zu erstellen.

(6) Die Prüfung auf Äquivalenz zeigt, inwieweit Randbedingungen der Wirkstofffreisetzung (pH-Gradient, Mechanik, Hydrodynamik) das Liberationsgeschehen in Abhängigkeit von den galenischen Eigenschaften der Zubereitung beeinflussen.

(7) Mit Hilfe der Prüfung auf Äquivalenz kann **für und wider** die Verwendung eines persönlich bevorzugten Auflösetests statt eines offizinellen bzw. semi-offizinellen Auflösetests entschieden werden. Somit lassen sich äquivalente beschleunigte (zeitsparende) Auflösetests ermitteln. Dabei ist aber auch die Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu berücksichtigen.

(8) Die angewendeten Methoden zur Äquivalenzprüfung sind in gleicher Weise geeignet, die In-vivo-Relevanz von In-vitro-Liberationsergebnissen zu ermitteln, soweit nach Dekonvolutionsrechnung das In-vivo-Auflöseprofil vorliegt bzw. nach Konvolutionsrechnung Blutspiegelverläufe vorhergesagt werden können.

G) LITERATURVERZEICHNIS

(1) **Boer Y.**, Cabana B.E., Eijkel C.A., Johnson H., Möller H., Phillips G.F., Bentejac R., Böss J., Dibbern H.W., Jones T.M., Langenbucher F., Nyiredy S., Simioni L., Tinstad J.E., Wahlgren S., Guidelines for Dissolution Testing of Solid oral Products, Joint report of the Section for Control Laboratories and the Section of Industrial Pharmacists of the F.I.P., Pharm.Ind., 43, 334 (1981).

(2) **Brockmeier D.**, Die Rekonstruktion der Freisetzungsprofile mikroverkapselter Arzneiformen durch den Mittelwert und die Varianz der Freisetzungszeiten, Arzneim.-Forsch., 31, 1746 (1981).

(3) **Brockmeier D.**, Die Bedeutung statistischer Momente der Verweildauer für die Pharmakokinetik und Biopharmazie, Dissertation, Gießen 1982.

(4) **Brockmeier D.**, von Hattingberg H.M., In vitro - in vivo correlation, a time scaling problem ? Basic considerations on in vitro dissolution testing, Arzneim.-Forsch., 32, 248 (1982).

(5) **Brockmeier D.**, Voegele D., von Hattingberg H.M., In vitro - in vivo correlation, a time scaling problem ?, Basic techniques for testing equivalence, Arzneim.-Forsch., 33, 598 (1983).

(6) **Brockmeier D.**, Voegele D., Die Kalibrierung von In-vitro-Auflösemodellen und die Korrelation mit In-vivo-Untersuchungen, Erster Gesamtkongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Fortschritte in der Arzneimittelforschung, München, April 1983, Abstracts S.72.

(7) **Brockmeier D.**, Dengler H.J., Voegele D., In vitro - in vivo correlation of dissolution a time scaling problem? Transformation of in vitro results to the in vivo situation, using Theophylline as a practical example, Eur.J.Clin.Pharmacol., 28, 291 (1985)

(8) **Cutler D.J.**, Numerical Deconvolution by least Squares: Use of Prescribed Input Functions, J.Pharmacokin.Biopharm., 6, 227 (1978).

(9) **Dengler H.J.**, Beuckelmann I., Türk A., Voegele D., Die mittlere Verweildauer - ein Maß zur Bewertung der Bioverfügbarkeit eines retardierten Theophyllinpräparates, in: Theophylline and other methylxanthines, N.Rietbrock, B.G.Woodcock, A.H.Staib (Hrsg.), S.38, F.Vieweg Verlag, Braunschweig 1982.

(10) **Deutscher Arzneimittel-Codex 1979** (DAC 1979), 3. Ergänzungslieferung 1983, Prüfung der in vitro-Freisetzung von Arzneistoffen aus Tabletten und Kapseln, S.29, Govi-Verlag-GmbH, Eschborn 1983.

(11) **Dibbern H.-W.**, Wirbitzky E., Kritischer Vergleich verschiedner Methoden zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit, Diskussionsbeitrag Pharm.Ztg., 116, 1848 (1971).

(12) **Dost F.H.**, Die Clearance, Klin.Wschr., 27, 257 (1949).

(13) **Dost F.H.**, Kann man dem Clearance-Begriff einen solchen der "Entrance" gegenüberstellen ?, Arch.Exper.Path.und Pharmakol., 213, 435 (1951).

(14) **Dost F.H.**, Der Blutspiegel, G.Thieme Verlag, Leipzig 1953.

(15) **Dost F.H.**, Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz, Klin.Wschr., 36, 655 (1958).

(16) **Dost F.H.**, Eine pharmakokinetische Funktion für die Galenik, Arzneim.-Forsch., 21, 712 (1971).

(17) **Dost F.H.**, Grundlagen der Pharmakokinetik, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

(18) **Druckrey H.** und Küpfmüller K.,
Dosis und Wirkung.
Beiträge zur theoretischen Pharmakologie,
Die Pharmazie, 8. Beiheft, 1. Erg.Bd.,
Editio Cantor, Aulendorf 1949.

(19) **Förster H.**, Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins,
Dissertation, Düsseldorf 1981.

(20) **Frömming K.-H.**, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Biologischen Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) unter Berücksichtigung ihrer Bedeutung für den Apotheker,
Pharm.Ztg., 121, 1633 (1976).

(21) **Frömming K.-H.**, Schwabe L., Staib A.H., Rietbrock N., Laßmann A., Molz K.-H., Schuppan D., Siebert-Weigel M., Voegele D.,
Untersuchungen zur Liberation,Absorption und Elimination von Theophyllin bei rasch und verzögert freisetzenden oralen Arzneiformen,
Arzneim.-Forsch., 33, 446 (1983).

(22) **Herzfeld C.-D.**, Der Dissolution Test der USP XX,
Pharm.Ztg., 126, 1494 (1981).

(23) **Herzfeld C.-D.**, Der Dissolution Test der USP XX,
2. Mitteilung: Änderungen und Neueinführungen mit Inkrafttreten des 3.Supplements,
Pharm.Ztg., 127, 1393 (1982).

(24) **Herzfeld C.-D.**, Der Dissolution Test der USP XX,
3. Mitteilung: Prednisolon Tabletten im Wandel der Vorschriften/Anhang: Übersichtstabelle,
Pharm.Ztg., 128, 581 (1983).

(25) **Herzfeld C.-D.**, Der Dissolutionstest der USP,
4. Mitteilung: Automatisierte Untersuchunmgen von peroralen Zubereitungen einiger Profene,
Anhang: Änderungen und Neueinführungen im Supplement 4 und im Addendum zum Supplement 4
Pharm.Ztg., 129, 736 (1984).

(26) **Higashide F.**, Miyagishima A., Omura Y.,
A new method for film coating granules,
J.Pharm.Pharmacol., 32, 55 (1971).

(27) **Higuchi T.**, Mechanism of Sustained-Action Medication, Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices, J.Pharm.Sci., 52, 1145 (1963).

(28) **Hiller D.**, Die Auswahl der Verfahren in der pharmazeutischen Technologie, Acta Pharm.Technol., Suppl.5, 35 (1978).

(29) **Hixon A.W.**, Crowell J.H., Dependence of Reaction Velocity upon Surface Agitation, I - Theoretical Considerations, Ind.Eng.Chem., 23, 923 (1931).

(30) **Kao J.H.K.**, A Graphical Estimation of Mixed Weibull Parameters in Life-Testing of Electron Tubes, Technometrics, 1, 389 (1959).

(31) **Koch H.P.**, The Rotating Flask Method, Choice of an Alternative Methodology in Dissolution Testing, Pharm.Ind., 44, 838 (1982).

(32) **Koch H.P.**, Pfeifer G., Auflösebestimmungen im Drehkolbenmodell, Pharmazie, 38, 318 (1983).

(33) **Langenbucher F.**, Parametric Representation of Dissolution-Rate Curves by the RRSBW Distribution, Pharm.Ind., 38, 472 (1976).

(34) **Langenbucher F.**, Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution, J.Pharm.Pharmac., 24, 979 (1972).

(35) **Langenbucher F.**, Numerical Convolution/Deconvolution as a Tool for Correlating in Vitro with in Vivo Drug Availability, Pharm.Ind., 44, 1166 (1982).

(36) **Levy G.**, Effect of dosage form on drug absorption, a frequent variable in clinical pharmacology, Arch. int. Pharmacodyn., 152, 59 (1964).

(37) **Lippold B.C.**, APV-Kurse Biopharmazeutische Aspekte peroraler Arzneiformen, München 1976/1977 und Düsseldorf 1981/1982.

(38) **Lippold B.C.**, Solid dosage forms: Mechanisms of drug release, in: Formulation and preparation of dosage forms, J.Poldermann (Hrsg.), Elvesier, North-Holland Biomedical Press 1977.

(39) **Lippold B.C.**, Beziehungen zwischen In-vitro- und In-vivo-Auflösung bzw. resultierenden Plasmakonzentrationen, Pharm.Ztg., 127, 2167 (1982).

(40) **Lippold B.C.**, Biopharmazie - eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2.Auflage 1984.

(41) **Lippold B.H.**, Sgoll-Heck G.B., Ullman E., Steuerung der Arzeistofffreisetzung aus Mikrokapseln, 2.Mitteilung: Entwicklung von Mikrokapseln mit gesteuerter Freisetzung, Acta Pharm.Technol., 27, 121 (1981).

(42) **Loo J.C.K.**, Riegelmann S.,New Method for Calculating the Intrincis Absoption Rate of Drugs, J.Pharm.Sci., 57, 918 (1968).

(43) **Martin L.J.**, Distributions and Transformations, in: Biostatistics in Pharmacology, A.L. Delaunois (Hrsg.), Weibull´s Law, Vol.1, S. 514, Law of Gamma-1 Probability, Vol.1, S. 524, Pergamon Press, Braunschweig 1973.

(44) **Möller H.**, Langenbucher F., In vitro and in vivo dissolution of some sustained release tablets of theophylline, Pharm.Ind., 44, 1065 (1983).

(45) **Möller H.**, Dissolution Testing of Different Dosage Forms Using the Flow-Trough Method, Pharm.Ind., 45, 617 (1982).

(46) **Ostrowski J.**, Voegele D., Brockmeier D., von Hattingberg H.M., Blasini R., Brügmann U., Resag K., Rudolph W., Weidemann H., In vivo-Relevanz von in vitro-Liberationsergebnissen, Acta Pharm.Technol., 29, 295 (1983).

(47) **Ostrowski J.**, Voegele D., Resag K., Gaul G., Rudolph W., Stauch M., Weidemann H., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a controlled oral release system of Molsidomine, Symposium Plasmakonzentration - Wirkungsbeziehung von Pharmaka, Stuttgart, Mai 1984, Abstracts Poster Nr.6.

(48) **Ostrowski J.**, Gaul G., Voegele D., Brockmeier D., Resag K., Pharmacokinetics of an extended-release Dosage form of Molsidomine in Patients with coronary heart disease, Eur.J.Clin.Pharmacol., 28, 611 (1985)

(49) **Peterseim K.**, Entwicklung hochdosierter peroraler Depotarzneiformen für explosive Wirkstoffe dargestellt an Isosorbiddinitrat, Dissertation, Zürich 1984.

(50) **Riegelmann S.**, Collier P., The Application of Statistical Moment Theory to the Evaluation of in vivo Dissolution Time and Absoption Time, J.Pharmacokin.Biopharm., 5, 509 (1980).

(51) **Stricker H.**, Zur Abhängigkeit der Arzneistoffresorption vom Auflöseverhalten im Magen-Darmtrakt (I), Pharm.Ind., 33, 446 (1971).

(52) **Stricker H.**, Die Korrelation analoger und nicht analoger in-vitro in-vivo Verfügbarkeitsdaten, Pharm.Ind., 41, 279 (1979).

(53) **Teorell T.**, Kinetics of distribution of substances to the body. I. The extravascular modes of administration, Arch.int.Pharmacodyn. 75, 205 (1937).

(54) **Teorell T.**, Kinetics of distribution of substances to the body. II. The intravascular modes of adminis tration, Arch.int.Pharmacodyn. 75, 226 (1937).

(55) **The United States Pharmacopeial Convention, Inc.**, USP Policy on Modified-release Dosage Forms, Pharmacopeial Forum, S.2999, May-June 1983.

(56) **Tucker G.T.**, The Determination of in vivo Drug Absorption rate, Acta Pharm. Technol., 29, 159 (1983).

(57) **Vaughan D.P.**, Dennis M., Mathematical Basis of Point-Area Deconvolution Method for Determining In Vivo Input Functions, J.Pharm.Sci., 67, 663 (1978).

(58) **van der Waerden B.L.**, Mathematical Statistics, 3.Auflage, Springer-Verlag, Berlin 1971.

(59) **Voegele D.**, Schraven E., Resag K., Ostrowski J., Verfahren zur Herstellung von festen Carbocromen-Hydrochlorid enthaltenden Präparaten, Offenlegungsschrift 2357503, Deutsches Patentamt.

(60) **Voegele D.**, Brockmeier D., von Hattinberg H.M., The mean-transit-time as an aid in the development of galenical dosage forms, in: Methods in clinical pharmacology, N.Rietbrock, B.G.Woodcock, G.Neuhaus (Hrsg.), S.94, F.Vieweg Verlag, Braunschweig 1980.

(61) **Voegele D.**, von Hattingberg, H.M.Brockmeier D., Ein einfaches Verfahren zur Ermittlung von in vitro-/in vivo-Zusammenhängen in der Galenik, Acta Pharm.Technol., 27, 115 (1981).

(62) **Voegele D.**, Lippold B.C., von Hattingberg H.M., Brockmeier D., Die mittlere Auflösezeit - ein Parameter zur Ermittlung von Transformationsfaktoren für Ergebnisse von In-vitro-Auflöseversuchen, 41st International Congress of Pharmaceutical Sciences, Vienna, September 1981, Abstracts S. 103.

(63) **Voegele D.**, Brockmeier D., Lippold B.C., von Hattingberg H.M., Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von In-vitro-Liberationsbedingungen, Pharm.Ind., 45, 720 (1983) bzw. Comparison of in vitro Dissolution Methods, Drugs Made in Germany, Vol.28, 139 (1985)

(64) **Voegele D.**, Brockmeier D., von Hattingberg H.M., Lippold,B.C,
Die mittlere Auflösezeit - ein Parameter zur Prüfung von Liberationsbedingungen auf Vergleichbarkeit,
Acta Pharm.Technol., 29, 167 (1983).

(65) **Voegele D.**, Lippold B.C., Brockmeier D., von Hattingberg H.M., How to choose among your preferred dissolution models,
Erster Gesamtkongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Fortschritte in der Arzneimittelforschung, München, April 1983.

(66) **Voegele D.**, Lippold B.C., Möller H., Brockmeier D., von Hattingberg H.M., Do you need a dissolution model, and, if so, which one ?,
43rd International Congress of Pharmaceutical Sciences, Montreux, September 1983,
Abstracts S.281.

(67) **Voegele D.**, Lippold B.C., Brockmeier D., von Hattingberg H.M., Zur Parametrisierung von Auflöseprofilen mit Hilfe des Mittelwertes und der Varianz der Auflösezeiten,
Forum Technologicum anläßlich des 30 Jahreskongresses der APV, Mainz, Mai 1984,
Abstrakts S.130.

(68) **Voegele D.**, Practical Application of the Concept of Mean Times in Biopharmaceutics,
Meth.and Find.Exptl.Clin.Pharmacol., 6, 597 (1984).

(69) **Voegele D.**, Ostrowski J., Charakterisierung einer den Wirkstoff Molsidomin gesteuert freisetzenden oralen Zubereitung,
Pharm.Ind., 46, 1267 (1984), bzw.
Characteristics of a controlled oral release system of molsidomine,
Drugs Made in Germany, (1985)

(70) **Voegele D.**, Ostrowski J., Stauch M., Brockmeier D., In vivo relevance of a Controlled Oral Release System of Molsidomine,
Pharm.Ind., 47, 524 (1985)

(71) **Voegele D.**, Wolff W., Isostatisches Verpressen, Mikrotabletten - Herstellung und Eigenschaften, APV-Kurs Neuere Erkenntnisse für die Entwicklung und Herstellung von Preßlingen, Mainz, Juni 1984.

(72) **von Hattingberg H.M.**, Brockmeier D.,
A concept for the assessment of bioavailability in complex systems in terms of amounts and rates,
in: Pharmakokinetics during drug development: data analysis and evaluation techniques,
G.Bozler and J.M.van Rossum (Hrsg.), S.325,
G.Fischer Verlag, Stuttgatt 1982.

(73) **von Hattingberg H.M.**, Brockmeier D.,
Standardisierung von Rechenmodellen zur Prüfung der Bioverfügbarkeit,
in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln,
N.Rietbrock und B.Schnieders (Hrsg.), S.191,
G.Fischer Verlag, Stuttgart 1979.

(74) **von Hattingberg H.M.**, Brockmeier D.,
The pharmacokinetic basis of optimal antibiotic dosage,
Infection, 8 (Suppl.1), 21 (1980).

(75) **von Hattingberg H.M.**, Brockmeier D., Voegele D.
A method for in vivo-in vitro correlation using the additivity of mean times in biopharmaceutical models,
in: Methods in clinical pharmacology,
N.Rietbrock, B.G.Woodcock, G.Neuhaus (Hrsg.),
S.85, F.Vieweg Verlag, Braunschweig 1980.

(76) **von Hattingberg H.M.**, Brockmeier D., Voegele D.,
Momentenanalyse und In-vitro/In-vivo-Korrelation,
Acta Pharm.Technol., 30, 93 (1984).

(77) **Wagner J.G.**, Nelson E., Per Cent absorbed Time Plots Derived from Bood Level and /or Urinary excreation Data,
J.Pharm.Sci., 52, 610 (1963).

(78) **Wehner E.**, Voegele D., Mikrokugeln - Herstellung und Eigenschaften,
Acta Pharm.Technol., 29, 113 (1983).

(79) **Weibull W.**, A Statistical Distribution Function of wide Applicability,
J.Appl.Mech., 18, 293 (1951)

(80) **Weiss M.**, Use of Gamma Distributed Residence Times in Pharmacokinetics,
Eur.J.Clin.Pharmacol., 25, 695 (1983).

(81) **Yamaoka K.**, Nakagawa T., Toyozo U., Statistical Moments in Pharmacokinetics,
J.Pharmacokin.Biopharm., 6, 547 (1978).

H) ZUSAMMENSTELLUNG VERWENDETER ABKÜRZUNGEN

a = Achsenabschnitt der Geradengleichung $y = a + b \cdot x$

ABC = Area Between the Curves, z.B. Fläche zwischen der kumulativen Freisetzungskurve und ihrem End- bzw. Grenzwert

β = Formfaktor der Weibull-Funktion

b = Steigung der Geradengleichung $y = a + b \cdot x$

Cl_{tot} = totale Clearance

D = Gesamtdosis ($D = \sum_{1}^{n} D_i$)

D_i = Teildosis i

$E(T)$ = Erwartungswert der Zufallsvariablen $T = m_1$

$f(t)$ = Dichtefunktion der Zufallsvariablen T

$F(t)$ = Verteilungsfunktion der Zufallsvariablen T

f_t = Umrechnungsfaktor entsprechend $t_{63.2\%} = f_t \cdot MT$ (Weibull-Funktion).

f_{tr} = Umrechnungsfaktor entsprechend $MT_2 = f_{tr} \cdot MT_1$ (Serie von Zubereitungen)

$\Gamma(x)$ = Gamma-Funktion von x

k = Geschwindigkeitskonstante der entarteten Bateman-Funktion (1/Zeit)

k_o = Geschwindigkeitskonstante o.Ordnung (Menge/Zeit)

k_1 = Geschwindigkeitskonstante 1.Ordnung (1/Zeit)

$k'_{1,2}$ = Geschwindigkeitskonstanten der Bateman-Funktion (1/Zeit)

k_2 = Geschwindigkeitskonstante des Quadratwurzelgesetzes ($Menge/Zeit^{1/2}$)

k_3 = Geschwindigkeitskonstante des Kubikwurzelgesetzes ($Menge^{1/3}/Zeit$)

m_k = k. Moment

m_1 = 1. Moment

m_2 = 2. Moment

$\hat{m}_2$ = Schätzer für m_2

$M_o = \sum_1^n M_i$ = insgesamt in Lösung gehende Menge

M_i = in Lösung gehende Teilmenge

MT = ABC/M_o = mittlere Verweildauer, Mittelwert der Auflösezeiten, mittlere Auflösezeit

$MT_{diss-vivo}$ = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs in der Arzneiform, mittlere Auflösezeit

MT_{abs} = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt, mittlere Absorptionszeit

MT_{inv} = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs beim Invasionsvorgang (In-vivo-Freisetzung + Absorption)

MT_{vss} = mittlere Verweildauer des Wirkstoffs im Organismus nach Bolus-injektion, Mean Body Residence Time (MBRT)

MT_{sys} = mittlere Verweildauer des Wirkstoff im betrachteten System (SYS)

MT_{ref} = mittlere Auflösezeit des Referenzversuchs

MT_{exp} = mittlere Auflösezeit des Experiments

n = Anzahl der Teilmengen

N = Anzahl der Moleküle

r^2 = Bestimmtheitsmaß

1s = einfache Standardabweichung

$1s_i$ = einfache geglättete Standardabweichung

SYS = betrachtetes System

t = Zeit

t_i = Endzeit der Freisetzung der i. Teilmenge

$\bar{t}_i$ = Halbzeit ((Anfangszeit + Endzeit)/2) der Freisetzung der i. Teilmenge

t_{exp} = Meßzeit des Experiments

t_{ref} = Meßzeit des Referenzversuches

t_{transf} = transformierte Zeit

t_e = Endzeit eines Vorganges

$t_{1/2}$ = Halbwertszeit eines monoexponentiellen Vorganges

$t_{63.2\%}$ = kennzeichnende Zeit der Weibull-Funktion

$V_{diss-vivo}$ = fiktives Verteilungsvolumen der galenischen Zubereitung

V_{abs} = fiktives Verteilungsvolumen des Gastrointestinaltraktes

Var(T) = (theoretische) Varianz der Zufallsvariablen T

Var/m_1^2 = (theoretische) relative Dispersion

V_{ss} = fiktives Verteilungsvolumen des Organismus unter Gleichgewichtsbedingungen (steady state)

V_{sys} = fiktives Verteilungsvolumen des betrachteten Systems

VT = (empirische) Varianz der Auflösezeiten

VT_Q = (empirische) Varianz der Auflösezeiten, berechnet mit Hilfe der Quaderformel

VT_P = (empirische) Varianz der Auflösezeiten, berechnet mit Hilfe der Pyramidenstumpfformel

VT/MT^2 = (empirische) relative Dispersion

z_i = Lebenszeit des i-ten Moleküls

L E B E N S L A U F

Dieter Gerhard Voegele

geboren am 11. September 1936 in Friedberg/Bayern
als Sohn des Bankdirektors Willi Voegele und
seiner Ehefrau Erika, geb. Muther.
Seit 1966 verheiratet mit Barbara Voegele, geb.
Keiling, drei Kinder.

Schulbildung:

1942 - 1946 Volksschule Friedberg
1946 - 1955 Oberrealschule Augsburg
Reifeprüfung: 1956

Berufsausbildung:

Praktikantenzeit:

1956 - 1957 Apotheke des städtischen
Krankenhauses Augsburg
1957 - 1958 Bismarckapotheke Augsburg
Pharmazeutische Vorexamen: 1958

Studium der Pharmazie:

SS 1958 bis SS 1962 an der Ludwigs-Maximilian-
Universität in München
Pharmazeutisches Staatsexamen: 1962

Bestallung als Apotheker: 1964

Beruflicher Werdegang:

1964 - 1970 Leiter eines galenischen Labors der
Goedecke AG in Memmingen/Freiburg,
ab März 1970 Aufbau und Leitung der Galenik der
Pharmaforschung der Cassella AG in Frankfurt/Main

Wissenschaftliche Arbeit:

Beginn der wissenschaftlichen Arbeit zur
Dissertation im Dezember 1979

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353